

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W. Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion (ReLEx®flex) zur
Behandlung der Myopie und des Astigmatismus –
Ergebnisse nach 5 Jahren**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Andrea Flach (geb. Ottenschläger) aus České Budějovice, Tschechien
Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
07.10.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer
Referent: Prof. Dr. W. Sekundo
1. Korreferent: Prof. Dr. T. Kohnen

Andrea Flach

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| ALK | Anteriore lamelläre Keratoplastik |
| bzw. | beziehungsweise |
| CDVA | corrected distance visual acuity – korrigierter Fernvisus |
| D | Dioptrie |
| ETDRS-Tafel | Lesetafeln zur Überprüfung der Sehschärfe, eigens für die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study entwickelt |
| IL | Interleukin |
| kHz | Kilohertz |
| KRC | Kommission Refraktive Chirurgie |
| LasEk | Laser-assistierte subepitheliale Keratektomie |
| LASIK | Laser-in-situ-Keratomileusis |
| logMAR | Logarithmus des “Minimum Angle of Resolution” |
| μm | Mikrometer |
| mm | Millimeter |
| nJ | Nanojoule |
| nm | Nanometer |
| OCT | Optische Kohärenztomographie |
| Pa | Pascal |
| PMMA | Polymethylmethacrylat |
| PRK | Photorefraktive Keratektomie |
| ReLEx®flex | Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion |
| ReLEx®smile | Small incision lenticule extraction |
| RK | radiale Keratotomie |
| TLSS | transient light-sensitivity syndrome |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| UDVA | uncorrected distance visual acuity - unkorrigierter Fernvisus |
| z.B. | zum Beispiel |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung..... | 1 |
| 2 | Summary | 3 |
| 3 | Einleitung..... | 5 |
| 3.1 | Anatomie des optischen Apparates..... | 5 |
| 3.2 | Grundlagen der Optik..... | 9 |
| 3.3 | Abbildungsfehler..... | 11 |
| 3.3.1 | Myopie (Kurzsichtigkeit)..... | 13 |
| 3.3.2 | Regulärer Astigmatismus (Stabsichtigkeit) | 15 |
| 3.4 | Entwicklung der refraktiven Hornhautchirurgie | 16 |
| 3.5 | Lasertechnik | 19 |
| 3.5.1 | Excimer-Laser | 19 |
| 3.5.2 | Femtosekundenlaser..... | 19 |
| 3.6 | Verfahren der Oberflächenbehandlung | 20 |
| 3.6.1 | Photorefraktive Keratektomie (PRK) | 20 |
| 3.6.2 | Laser-assistierte subepitheliale Keratektomie (LasEk) und Epi-LASIK | 21 |
| 3.7 | Lamelläre Verfahren | 22 |
| 3.7.1 | Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) und Femto-LASIK | 22 |
| 3.7.2 | Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion (ReLEx®flex) | 24 |
| 4 | Material und Methoden | 26 |
| 4.1 | Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion (ReLEx®flex) | 26 |
| 4.2 | Studiendesign und Patienten..... | 29 |
| 4.3 | Klinische Untersuchung nach fünf Jahren..... | 32 |
| 4.3.1 | Visusprüfung und Refraktionsbestimmung | 32 |
| 4.3.2 | Hornhautpachymetrie und -topographie..... | 32 |
| 4.3.3 | Spaltlampenuntersuchung | 32 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.4 | Fragebogen..... | 33 |
| 4.5 | Auswertung und Statistik..... | 33 |
| 4.5.1 | Visus und Refraktion..... | 34 |
| 4.5.2 | Fragebogen..... | 35 |
| 5 | Ergebnisse | 36 |
| 5.1 | Patienten | 36 |
| 5.2 | Visus..... | 36 |
| 5.2.1 | Sicherheit und Effizienz | 36 |
| 5.3 | Subjektive Refraktion und Sphärisches Äquivalent (SEQ)..... | 42 |
| 5.3.1 | Vorhersagbarkeit | 42 |
| 5.3.2 | Stabilität | 45 |
| 5.4 | Fragebogen..... | 46 |
| 6 | Diskussion | 50 |
| 6.1 | Patienten | 50 |
| 6.2 | Sicherheit..... | 51 |
| 6.3 | Effizienz | 55 |
| 6.4 | Vorhersagbarkeit | 56 |
| 6.5 | Stabilität | 58 |
| 6.6 | Patientenzufriedenheit | 59 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 64 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 75 |
| 9 | Anhang | 77 |

1 Zusammenfassung

Der Femtosekundenlaser hält seit Ende der 1990er-Jahre Einzug in die refraktive Chirurgie. Zunächst wurden die Vorteile der präziseren und komplikationsärmeren Schnittführung im Vergleich zum mechanischen Mikrokeratom nur für das Anlegen des Hornhautflaps genutzt. Auf diesen Erfolgen aufbauend und unter dem ökonomischen Druck durch die Notwendigkeit zweier kostenintensiver Lasersysteme (der eigentliche refraktiv wirksame Hornhautabtrag wurde weiterhin mit einem Excimerlaser durchgeführt) wurde schließlich das dieser Arbeit zugrundeliegende Verfahren der ReLEx®flex mit dem Femtosekundenlaser Visu-Max™ der Firma Carl Zeiss Meditec AG aus Jena entwickelt. Zunächst an nur wenigen Patienten getestet, konnte es recht bald mit nur geringen Adaptationen der technischen Parameter an 108 Augen in den Jahren 2006 und 2007 angewendet werden.

Ziel dieser Arbeit war es, von den damals operierten Probanden objektive Langzeitdaten in Bezug auf Sicherheit, Vorhersagbarkeit und Stabilität zu erhalten, das Auftreten von Spätkomplikationen zu ergründen und die subjektive Zufriedenheit mit dem erzielten Ergebnis zu erfragen.

Insgesamt 22 Patienten (41 operierte Augen) konnten für diese freiwillige Nachuntersuchung nach fünf Jahren gewonnen werden. Zur Beurteilung der oben genannten Qualitätsmerkmale, wurden als Teil der Nachuntersuchung die Daten zur korrigierten und unkorrigierten Sehschärfe und die subjektiven Refraktionswerte einer weiteren Analyse unterzogen. Zusätzlich wurde den Probanden ein standardisierter Fragebogen ausgehändigt. Vervollständigt wurde die Kontrolle durch eine Spaltlampenuntersuchung.

Zusammenfassen lassen sich die gewonnenen Daten wie folgt: 100 % der Augen lagen innerhalb $\pm 1,00$ D und 73 % innerhalb von $\pm 0,50$ D der Zielrefraktion, kein Auge hat zwei oder mehr Visuszeilen und lediglich ein Auge eine Zeile verloren. Die mittlere Regression über fünf Jahre lag bei 0,07 D. Spätkomplikationen konnten keine festgestellt werden und für 94 % der Augen wurde die Zufriedenheit mit dem erzielten Ergebnis mit mindestens 90 % gewertet. Bis auf einen Probanden, der hierzu keine Angabe gemacht hat, würden sich alle erneut für diese Operationsmethode entscheiden.

Diese Ergebnisse bescheinigen dem Verfahren der refraktiven Lentikelextraktion ReLEx[®]flex eine gute Effizienz und Sicherheit gepaart mit einer herausragenden Stabilität und wurden 2014 im Journal of Cataract & Refractive Surgery veröffentlicht (Blum et al. 2014).

2 Summary

Since the late 1990s, the femtosecond laser technology has gained access to the field of refractive surgery. Initially, its major advantages over mechanical keratomes such as higher precision with less complications were used for the sole creation of the flap. Economic pressures when using two different and costly lasersystems during one operation (the refractive procedure remained the domain of the 193nm-argon-fluoride excimer laser) and the encouraging experiences made regarding flap creation helped to develop the procedure called refractive lenticule extraction (ReLEx®flex) using the femtosecond laser system Visu-Max™ (Carl Zeiss Meditec AG). This new all femtosecond refractive procedure provides the basis for this thesis. After initial tests on a small number of patients and minor adaptations of technical parameters, a feasibility study could be performed on 108 eyes during the years 2006 and 2007.

The main objective of this thesis was to provide long-term data concerning safety, predictability and stability of this new procedure, to look for late onset side effects and to enquire about patients satisfaction with the achieved result.

A total number of 22 patients (41 eyes) volunteered to participate at the follow-up approximately five years after the operation. In order to explore the quality criteria mentioned above, data such as corrected and uncorrected distance visual acuity (CDVA, UDVA) and objective and manifest refraction was documented and analyzed. In addition, the patients were subjected to a slit-lamp examination and were asked to complete the questionnaire used at previous visits.

In summary one hundred percent of eyes were within $\pm 1,00$ D and seventy-three percent within $\pm 0,50$ D of target refraction. No eye lost two or more lines and only one eye lost one line of CDVA. The mean regression rate over the five year period was 0,07 D. No late onset side effects were reported and for ninety-four percent of eyes the overall satisfaction with the achieved result was ninety percent or higher. All patients, except for one who did not provide an answer to this question, would choose this operation procedure again.

These results indicate that the Refractive Lenticule Extraction is an effective and safe procedure for the treatment of myopia with or without astigmatism and has excellent long-term stability. These findings were published in the Journal of Cataract & Refractive Surgery (Blum et al. 2014).

3 Einleitung

3.1 Anatomie des optischen Apparates

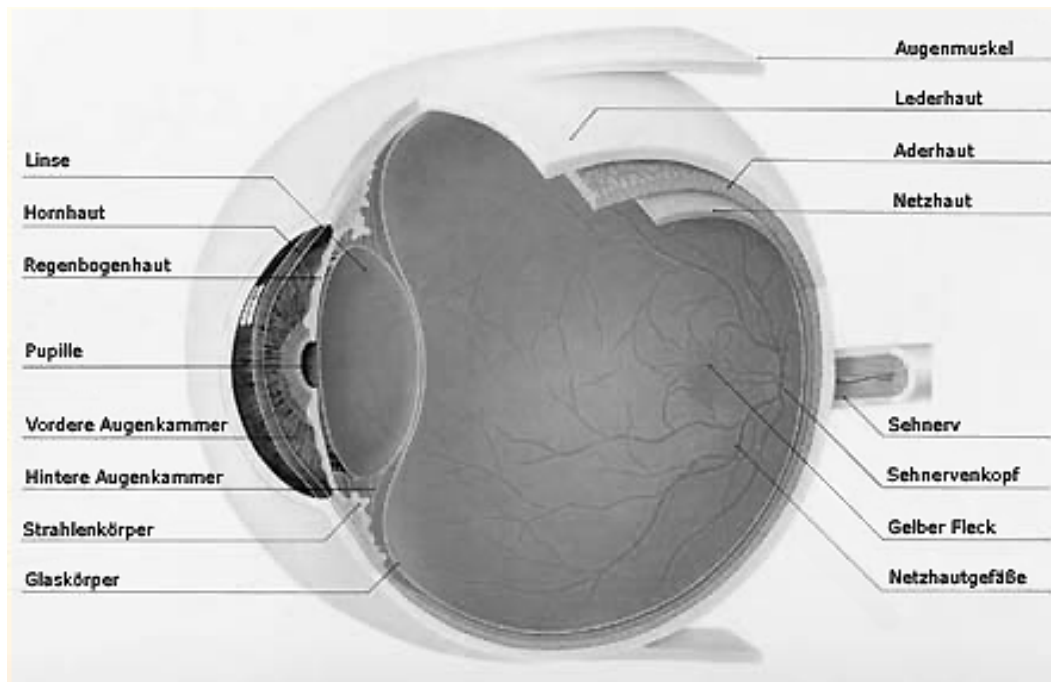


Abbildung 1: Anatomischer Aufbau des Auges

Das menschliche Auge hat im Schnitt eine nahezu kugelige Form mit einer Achsenlänge von ungefähr 21 mm und einem Querdurchmesser von 24 mm. Um ein Signal auf der Netzhaut erzeugen zu können, muß ein einfallender Lichtstrahl zunächst den optischen Apparat, bestehend aus Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse und Glaskörperraum, passieren. Da Hornhaut und Linse hiervon den größten Einfluß auf die Brechkraft des Auges ausüben, sind diese beiden Strukturen Angriffspunkt refraktiv-chirurgischer Eingriffe.

Die Hornhaut des menschlichen Auges hat den wesentlichen Anteil an der Brechung des einfallenden Lichtstrahles und hat bei Erwachsenen einen durchschnittlichen Durchmesser von 12 mm und eine Dicke von 0,52 mm. Sie ist optisch klar und gefäßfrei. Die Transparenz wird durch ein komplexes

System aus funktionstüchtigem Endothel und Epithel, der Verdunstung des Tränenfilmes und dem Augendruck gewährleistet. (Sekundo 2001). Der Tränenfilm hat einen dreischichtigen Aufbau, bestehend aus einer äußeren Lipidschicht, einer mittleren wässrigen Schicht und einer dem Hornhautepithel aufgelagerten Muzinschicht, die für die Funktion der Hornhaut entscheidend ist. Die sensible Versorgung der Hornhaut erfolgt durch die Nervi ciliares longi aus dem Nervus nasociliaris einem Ast des Nervus ophthalmicus, dem ersten Ast des Nervus trigeminus.

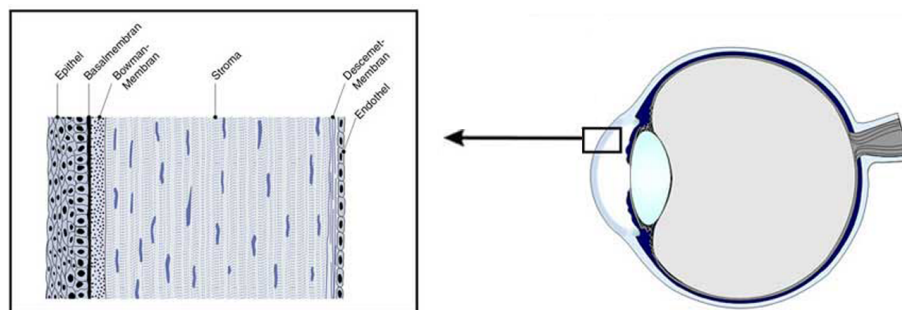


Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau der Hornhaut

Mikroskopisch gliedert sich die Hornhaut in 5 Schichten. An der Oberfläche befinden sich fünf bis sechs Schichten nichtverhornendes Plattenepithel, die untereinander mittels Desmosomen und in der Tiefe durch Hemidesmosomen mit der Basalmembran verbunden sind. Die Gesamtoberfläche wird durch Mikrovilli und Mikrofalten der äußersten Schicht stark vergrößert, so daß die Haftung des Tränenfilmes verbessert wird. Die zwischen dem Epithel und dem Stroma gelegene Bowman-Membran enthält keine Zellen und besteht aus Bindegewebe. Das Stroma nimmt ungefähr 90 % der Hornhaut ein und besteht in erster Linie aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen. Dazwischen eingelagert befinden sich modifizierte Fibroblasten (Keratinocyten) und eine Proteoglykan-Grundmatrix, die sich aus Chondroitinsulfat und Keratinsulfat zusammensetzt. Daran schließt sich die Descemetmembran an, bei der es sich

um eine feingittrige Kollagenfaserschicht handelt, deren vordere Zone bereits pränatal angelegt und deren hintere Zone zeitlebens von den Endothelzellen produziert wird. Die innerste Begrenzung bilden einschichtige kuboide Endothelzellen, die nicht regenerieren können und deren Zahl im Laufe des Lebens abnimmt. Sie tragen wesentlich zum Entquellen der Hornhaut bei. (Sekundo 2001)

Die Vorderkammer ist durchschnittlich zwischen 3,0 - 3,6 mm tief und mit 0,15 - 0,35 ml Kammerwasser gefüllt, das in den Epithelzellen des Ziliarkörpers produziert wird und größtenteils über den Schlemm-Kanal im Trabekelwerk des Kammerwinkels in das venöse Gefäßsystem abfließt. Es hat einen Brechungsindex von 1,334 und enthält neben zahlreichen Elektrolyten, z.B. Natrium, Magnesium, Kalium etc. auch Proteine und Glukose (Lutz J 2001).

Die Iris erfüllt mit ihrer zentralen Pupille eine der Blende des Fotoapparates vergleichbare Funktion und steuert über die Pupillenöffnung die Menge des einfallenden Lichtes und damit auch die Sehschärfe. Ermöglicht wird das Pupillenspiel über die Innervation des Musculus sphincter pupillae, vorwiegend über parasympathische Fasern aus dem Nervus oculomotorius nach Umschaltung im Ganglion ciliare, und des Musculus dilatator pupillae, vorwiegend über sympathische Fasern aus dem Ganglion cervicale superius (Arnold et al. 1997).

Die Linse hat beim Erwachsenen einen Durchmesser von ungefähr 10 mm und als Bikonvexlinse eine stärker gekrümmte Hinterfläche als Vorderfläche. In der Kindheit zeichnet sie sich unter anderem aufgrund des hohen Wassergehaltes von 65 - 75 % durch eine weiche Konsistenz und hohe Elastizität – der entscheidende Faktor für die Akkommodation – aus. Im Laufe des Lebens

verhärtet sich der Linsenkern zunehmend und es bilden sich im Zuge des postnatalen Linsenwachstums konzentrische Linsenschalen um den Kern herum aus. Dieser Alterungsprozeß beeinträchtigt die Verformbarkeit und verringert dadurch die Akkommodationsbreite. Umhüllt wird die Linsenrinde von der Linsenkapsel, die eine vom Linsenepithel sezernierte Basalmembran darstellt, in die die Zonulafasern des Ziliarkörpers inserieren und so die Kraftübertragung des Ziliarmuskels auf die Linse ermöglichen. Neben der Hornhaut (ca. 40 Dioptrien) trägt die Linse mit ca. 18 Dioptrien, bei maximaler Akkommodation mit zusätzlichen 14 Dioptrien, einen Großteil zur Brechkraft des Auges bei (Arnold et al. 1997).

Der Glaskörper füllt den Glaskörperraum aus, hat ein durchschnittliches Volumen von 4 ml und besteht zu 98 % aus Wasser, das durch Einlagerung von Hyaluronsäure und Mukopolysacchariden ein einem Fibrillengerüst eine gallertige Konsistenz aufweist. Die äußere Oberfläche wird als Grenzmembran bezeichnet. Die Glaskörperbasis liegt im Bereich der Ora serrata und haftet dort fest als „Salzmanssche Glaskörperbasis“ an. Am hinteren Pol ist die Glaskörpergrenzmembran ebenfalls fest mit dem Rand des Sehnerven verbunden, jedoch löst sich dieser Kontakt im Zuge der physiologischen hinteren Glaskörperabhebung und hinterläßt eine Ringstruktur im mittleren Glaskörper, auch Martegiani-Ring oder Weißring genannt, der unter Umständen in Form von Schatteneffekten (Mouches volantes) wahrgenommen werden kann (Schmidt-Erfurth U 2001).

Letztendlich trifft der Lichtstrahl auf die Makula am hinteren Pol des Augapfels mit einem ungefähren Durchmesser von 5,5 mm. In ihrer Mitte liegt die ebenfalls rund konfigurierte Fovea, eine Grube in den inneren Netzhautschichten mit einem Durchmesser von circa 1,5 mm. Wiederum zentral liegt in einer avaskulären Zone die Foveola mit der höchsten Dichte an

Zapfen und der höchsten Abbildungsschärfe. Ihr Durchmesser liegt bei ungefähr 0,35 mm. (Kanski et Bowling 2012)

3.2 Grundlagen der Optik

Elektromagnetische Strahlung kann vom menschlichen Auge nur in einem sehr engen Wellenlängenbereich von ca. 380 nm – 780 nm als Licht wahrgenommen werden. Die oben beschriebenen anatomischen Begebenheiten bringen es mit sich, daß Lichtstrahlen unterschiedliche optische Medien durchwandern müssen, um auf die neurosensorische Netzhaut zu treffen. Sowohl innerhalb der inhomogenen Gewebe als auch bei jedem Übergang von einem Medium in das nächste finden verschiedene physikalische Phänomene statt, die Einfluß auf die Abbildungsqualität haben. (Klaproth et al. 2011)

Zur theoretischen Beschreibung des Verhaltens von Licht in unterschiedlichen Medien existieren zwei verschiedene Ansätze, die geometrische Optik und die Wellenoptik.

In der geometrischen Optik wird Licht als idealisierte Strahlenverläufe verstanden, die von einer Lichtquelle ausgesendet oder von einem Objekt reflektiert werden. In einem homogenen Medium breiten sich diese Strahlen geradlinig aus. An optischen Grenzflächen ändern sie beim Übertritt von einem transparenten Medium in das andere aufgrund unterschiedlicher Materialeigenschaften ihre Richtung und werden gebrochen und partiell oder vollständig reflektiert. Die zugrundeliegenden mathematischen Gesetzmäßigkeiten der Brechung (Refraktion) werden durch das Snelliussche Brechungsgesetz beschrieben:

$$n_1 \times \sin(\text{Einfallswinkel}) = n_2 \times \sin(\text{Ausfallswinkel})$$

Die Einfalls- und Ausfallswinkel werden jeweils zum Lot der Oberfläche gemessen. Die Brechzahl n gibt das Verhältnis der Phasengeschwindigkeit c_0 von Licht im Vakuum (ca. 300 000 km/s) zur Phasengeschwindigkeit c_1 von Licht in Materie bestimmter Dichte wieder. Sie ist für jedes Material konstant und fest definiert. Als Beispiele hierfür seien an dieser Stelle die idealisierten, da es sich genaugenommen nicht um homogene Gewebe handelt, Brechungsindizes von Hornhaut $n = 1,376$ und Linse $n = 1,414$ genannt. (Zrenner et Eysel 1999)

Mit Hilfe der paraxialen Optik, dem theoretischen Modell von „dünnen“ Linsen mit unendlichem Radius, bei der keine Abbildungsfehler entstehen, versucht man sich der realen Abbildung an dicken, existenten Linsen zu nähern. (Klaproth et al. 2011)

Brennweite und Brechkraft sind zwei weitere Begriffe, die sich mit Hilfe der geometrischen Optik erklären lassen. Die Brennweite ist definiert als der Abstand eines Brennpunktes, auch Fokus genannt, von der Hauptebene eines optischen Systems. Der Brennpunkt ist hierbei gleich dem Schnittpunkt parallel einfallender Lichtstrahlen mit der optischen Achse, nachdem sie ein optisches System durchwandert haben. Der Kehrwert der Brennweite f wird als Brechkraft D bezeichnet und wird in Dioptrien angegeben (Klaproth et al. 2011).

Im Modell der Wellenoptik wird von Licht als elektromagnetischer Welle ausgegangen. Dadurch lassen sich verschiedene optische Phänomene, wie Interferenz und Beugung, erklären, die durch die Gesetze der geometrischen

Optik nicht nachzuvollziehen sind. Elektromagnetischen Strahlung, deren Bestandteil auch das Licht ist, ist eine Transversalwelle, deren Ausbreitungsrichtung senkrecht zur Schwingungsrichtung ist. Interferenz entsteht, wenn mehrere Wellen an einem Punkt aufeinandertreffen und sich dadurch die Amplituden addieren. Je nach Phasenunterschied der Wellen kommt es so zu einer Verstärkung oder Abschwächung bis hin zur Auslöschung. Von Beugung (Diffraktion) spricht man, wenn Wellen eine Ablenkung an einem Hindernis erfahren. Theoretisch ist jeder Kontaktpunkt am Hindernis dann Ausgangspunkt für eine neue Elementarwelle, die sich auch hinter dem Hindernis weiter ausbreitet und durch den Kontakt mit Nachbarwellen Interferenzen bildet (Klaproth et al. 2011).

3.3 Abbildungsfehler

Abbildungsfehler, auch Aberrationen (lat. aberratio = Ablenkung, Zerstreuung) genannt, führen im Allgemeinen zu einem Absinken der Bildqualität und Sehschärfe.

Chromatische Aberrationen (Farbfehler) können durch den Wellencharakter der Lichtstrahlen erklärt werden, der bedingt, daß Lichtstrahlen kürzerer Wellenlängen stärker gebrochen werden als diejenigen längerer. Auf das optische Spektrum des Auges angewandt, bedeutet dies, daß blaues Licht in einem weiter vorne gelegenen Brennpunkt wieder vereinigt wird als z.B. rotes Licht. Genutzt wird in der klinischen Praxis dieser Effekt zum Beispiel zum Rot-Grün-Abgleich bei der Feineinstellung der Refraktion und bei der Verordnung von Kantenfiltergläsern, die den Blauanteil des Lichtes herausfiltern und damit zum einen den Streulichtanteil und dadurch die Blendung reduzieren und gleichzeitig den Kontrast erhöhen. Aber auch bei

monochromatischem Licht, d.h. Strahlen einer Wellenlänge, können Abbildungsfehler auftreten, die die Bildqualität herabsetzen.

Myopie (Kurzsichtigkeit), Hyperopie (Weitsichtigkeit) und regulärer Astigmatismus (Stabsichtigkeit) gehören zu den Fehlsichtigkeiten niederer Ordnung (Ordnungszahl ≤ 2) und können durch eine Brille, Kontaktlinsen oder die refraktive Chirurgie korrigiert werden. Sie werden auch Ametropien genannt, abgeleitet vom Altgriechischen ametria = „ Mißverhältnis“ und ops = „ Auge“. Es besteht folglich ein Mißverhältnis zwischen der Gesamtbrechkraft des Auges und der Achsenlänge, so daß einfallende Lichtstrahlen vor (Myopie) oder hinter der Netzhaut (Hyperopie) ihren Brennpunkt haben.

Abbildungsfehler höherer Ordnung (Ordnungszahl ≥ 3) wie Koma, Trefoil und sphärische Aberration lassen sich durch eine Wellenfrontanalyse darstellen und sind als Abweichung von einer sphärischen Idealwelle in Mikrometer anzusehen. Die für die Berechnung der Abweichung notwendige Serie von Gleichungen wurden in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts vom niederländischen Mathematiker Frits Zernicke (1888-1966) entwickelt (Spors 2008) und resultieren in der Zernike-Pyramide. Eine sphärische Aberration eines optisches Systems, auch Öffnungsfehler genannt, ist dadurch bedingt, daß parallel einfallende Strahlen mit zunehmendem Abstand zur optischen Achse unterschiedlich stark gebrochen werden und somit verschiedene Brennpunkte haben. Daraus ergibt sich eine Art Brennlinie. Am Auge spielt die sphärische Aberration durch die Eingrenzung des Strahlenquerschnittes durch die Pupille kaum eine Rolle und kommt erst durch eine Mydriasis (Pupillenerweiterung) zum Tragen. Die Koma entspricht im wesentlichen einer sphärischen Aberration bei schräg einfallendem Lichtstrahl. Auch sie ist ein Öffnungsfehler, der in der täglichen Praxis kaum eine Rolle spielt und sich wesentlich auf die Abbildungsqualität nur bei großer

Pupillenweite oder vorhandenen Pathologien z.B. nach Keratoplastik, beim Keratokonus oder bei Hornhautnarben auswirkt. (Bühren et al. 2011)

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse beruhen auf einer refraktiven Laserbehandlung zur Korrektur einer Myopie und eines eventuell zusätzlich vorhandenen regulären Astigmatismus. Auf diese beiden Fehlsichtigkeiten soll im folgenden genauer eingegangen werden.

3.3.1 Myopie (Kurzsichtigkeit)

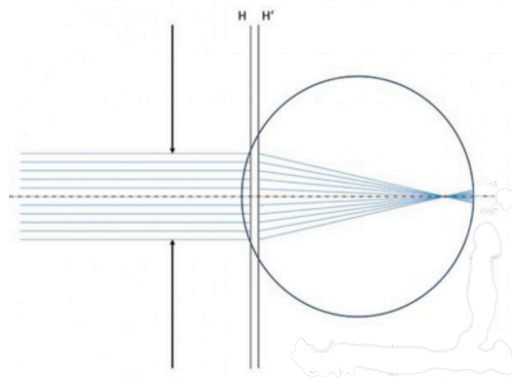


Abbildung 3: Strahlengang beim myopen Auge, Brennpunkt liegt vor der Netzhaut

Wie bereits oben erwähnt liegt beim akkommodationsfreien kurzsichtigen Auge der Brennpunkt parallel aus dem Unendlichen einfallender Lichtstrahlen vor der Netzhaut. Verursacht wird dieses Mißverhältnis meist durch einen relativ zu langen Bulbus (Achsenmyopie), seltener durch eine für die Achsenlänge zu starke Brechkraft (Brechungsmyopie) des optischen Apparates.

Die Häufigkeit der Kurzsichtigkeit unter den Erwachsenen europäischer Abstammung in Deutschland beträgt nach den erhobenen Daten der Gutenberg Health Study mit 15010 Teilnehmern zwischen 35 – 74 Jahren

35,1 % (Wolfram et al. 2014). Zudem zeichnet sich eine allgemeine Zunahme der Prävalenz unter den jüngeren Jahrgängen ab (Williams et al. 2015).

Zum Zeitpunkt der Geburt besteht in der Regel eine Weitsichtigkeit, die sich im Laufe von durchschnittlich 12 - 18 Monaten durch ein Wachstum des Bulbus (Augapfel) mit Zunahme der Achsenlänge, Abflachung der Hornhaut und der Linsenvorderfläche mit Zunahme des Durchmessers „auswächst“ (Mutti et al. 2005). Man nennt diesen Vorgang auch Emmetropisierung, abgeleitet vom altgriechischen Begriff emmetros = „im Maße“, „passend“ und ops = „Auge“. Die Mechanismen, die diesen Prozeß zur Herstellung einer „Normalsichtigkeit“ steuern, sind noch nicht im Detail verstanden. Aus Tierexperimenten scheint ein Zusammenhang zwischen Ausmaß des hyperopen Defokus auf der Retina und Bulbuswachstum zu bestehen. Die Hornhaut und die Linse spielen eher eine untergeordnete Rolle (Mutti et al. 2005).

Eine familiäre Prädisposition gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Myopie und es wurden bereits zahlreiche Genloki identifiziert, die mit einer Kurzsichtigkeit assoziiert sind (Young 2009). Zusätzlich zeichnet sich auch ein Einfluß der Lebensgewohnheiten ab; so sollen häufige Naharbeiten, z.B. Lesen insbesondere in einem Abstand < 30 cm (Ip et al. 2008) eher begünstigend für die Entwicklung einer Kurzsichtigkeit sein und protektiv häufige sportliche Aktivitäten (Jones et al. 2007, Jacobsen et al. 2008), insbesondere im Freien, wirken. Eine Brechungsmyopie kann zum Beispiel durch die Entwicklung einer Kernkatarakt mit Dickenzunahme der Linse, einer angeborenen Sphärophakie oder einer Vorwölbung der Hornhaut bis zum Keratoglobus hervorgerufen werden. Eine Frühgeburt oder kindliche Glaukome wiederum begünstigen eher die Entstehung einer Achsenmyopie.

Die Korrektur der Kurzsichtigkeit erfordert eine Abschwächung der Brechkraft, die mittels Zerstreuungslinse in Brille oder Kontaktlinse oder aber mittels refraktiver Chirurgie an Linse (phake Intraokularlinsen, refraktiver Linsenaustausch) oder Hornhaut (z.B. Gewebeabtrag durch Laser) erreicht werden kann.

3.3.2 Regulärer Astigmatismus (Stabsichtigkeit)

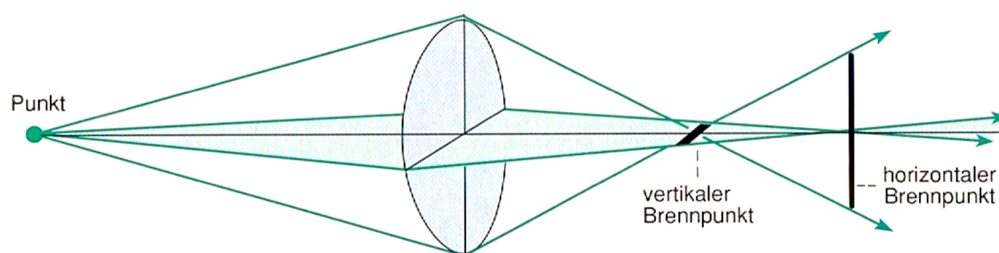


Abbildung 4: Regulärer Astigmatismus

Eine Stabsichtigkeit liegt vor, wenn sich die Brennpunkte der einfallenden und an den optischen Medien gebrochenen Lichtstrahlen nicht in einem Punkt vereinigen, sondern sich eher auf einer Brennlinie befinden. Dieses wird durch eine in den Meridianen unterschiedliche Brechkraft, meist durch die torische Form der Hornhaut, hervorgerufen. Stehen die beiden Hauptachsen stärkster und schwächster Brechung annähernd in einem Winkel von 90° zueinander, handelt es sich um einen regulären Astigmatismus (Abbildung 4). Besitzt der senkrechte Meridian die stärkere Brechkraft, spricht man von einem Astigmatismus rectus (Astigmatismus mit der Regel). Ein Astigmatismus inversus (Astigmatismus gegen die Regel) liegt hingegen vor, wenn der waagrechte Meridian einen steileren Verlauf aufzeigt. (Bühren et al. 2011). Ein Astigmatismus bis 0,5 D wird noch als physiologisch angesehen und wahrscheinlich durch den Druck der Lider auf den Bulbus hervorgerufen. Diese Form des Astigmatismus lässt sich bis zu einer gewissen Stärke gut mittels

speziell geschliffener Brillengläser, Kontaktlinsen oder refraktiver Chirurgie korrigieren. Bei einem ausgeprägten Astigmatismus werden Kontaktlinsen im Gegensatz zur Brille in der Regel besser toleriert, da Verzerrungen mit asthenopischen Beschwerden seltener vorkommen.

Der Begriff des irregulären Astigmatismus ist in der Fachliteratur nicht mehr gebräuchlich und wurde durch die Bezeichnung Aberration höherer Ordnung mit ihren zahlreichen Phänomenen, wie zu Beginn des Kapitels angeführt, ersetzt. (Bühren et al. 2011).

3.4 Entwicklung der refraktiven Hornhautchirurgie

Neben den konservativen, den Augen vorgeschalteten Systemen, bestehend aus Brille oder Kontaktlinse, gibt es inzwischen zahlreiche operative Eingriffe, durch die sich Brechungsfehler korrigieren lassen.

Angriffspunkt aller refraktiv-chirurgischen Eingriffe ist die Veränderung der Brechkraft, die größtenteils durch Hornhaut und Linse bewirkt wird. Bei den hornhautchirurgischen Verfahren, die die Korrektur einer Kurzsichtigkeit anstreben, ist das Ziel eine zentrale Abflachung und konsekutive Reduktion der Brechkraft der Hornhaut. Dieses kann durch eine gezielte Schwächung der Hornhaut oder durch eine Abflachung mittels Gewebeabtrag erreicht werden.

Den ersten Ansatz verfolgt die bereits 1953 von Sato entwickelte und publizierte Methode der Myopie- und Astigmatismusreduktion mittels radialer Keratotomie (RK) (Sato et al. 1953). Dabei wurden ca. 40-45 Inzisionen aus der Vorderkammer heraus in der hinteren Hornhaut angebracht, kombiniert mit weiteren vorderen Inzisionen (Sekundo 2007). Da viele Patienten

aufgrund eines Endothelschadens an einer postoperativen bullösen Keratopathie litten, setzte sich das Verfahren in dieser Form zwar nicht durch, wurde aber weiterentwickelt. In der Sowjetunion wurde diese Technik von Fyodorov in einer nur 3 mm kleinen optischen Zone der vorderen Hornhaut praktiziert, ohne daß schwerwiegende Nebeneffekte auftraten (Fyodorov et Durnev 1979). Bores adaptierte die Methode nach der Einführung in den Vereinigten Staaten im Jahre 1978 erneut. Er führte 16 Inzisionen von der Hornhautperipherie in Richtung Zentrum aus (Bores et al. 1981). Wie die PERK (Prospective Evaluation of Radial Keratotomy)-Studie Mitte der 90er-Jahre zeigen konnte, besteht ein Hauptproblem dieser Technik darin, daß auch über einen Zeitraum von zehn Jahren eine progressive Hyperopisierung stattfindet und deutliche tageszeitliche Schwankungen der Refraktion auftreten (Waring et al. 1994, Kemp et al. 1999). 1995 wurde von Lindstrom die sogenannte Mini-RK (= Kleininzision-RK), bei der die Einschnitte innerhalb eines zentralen Durchmesser von nur 7-8 mm appliziert wurden (anstelle der sonst üblichen 11 mm), mit dem Ziel eingeführt, diese Komplikationen zu minimieren (Lindstrom 1995). Die RK wird trotz dieser Weiterentwicklungen, die allerdings die vorhandenen Probleme nie zufriedenstellend minimieren konnten, von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft als obsolet angesehen, da in Anbetracht des Siegeszuges der Laser in situ-Keratomileusis (LASIK), auf die weiter unten noch genauer eingegangen wird, eine besser vorhersagbare Technik mit einem breiteren Anwendungsspektrum zur Verfügung steht. (Baumeister et Kohnen 2011, Sekundo 2007).

Einen der RK ähnlichen Ansatz, verfolgt die vergleichsweise moderne Methode der zentralen Hornhautabflachung ohne Gewebeabtrag zur Korrektur gering- bis mittelgradiger Myopien durch den Einsatz „intrastromaler kornealer Ringsegmente“ (Intacs™), die in das periphere Hornhautstroma eingepflanzt

werden. Von Vorteil ist der Erhalt der Hornhautstabilität und eine in gewissem Maße mögliche Reversibilität der Methode. In den aktuellen Veröffentlichungen spielt die Implantation von intrakornealen Ringsegmenten hauptsächlich eine Rolle bei der Therapie eines Keratokonus (Vega-Estrada et al. 2015, El-Husseiny et al. 2013) oder Keratektasie nach LASIK (Hashemi et al. 2015). (Sekundo 2007)

Eine zentrale Hornhautabflachung mittels Gewebeabtrag, bei dem auch höhergradige Refraktionsfehler therapierbar wurden, verfolgte ein ebenfalls in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Barraquer, dem Urvater der heutigen LASIK, entwickeltes Verfahren, bei dem eine Hornhautlamelle chirurgisch abgetragen wurde, diese auf -30 °C tiefgefroren und schließlich nach mechanischer Aufarbeitung wieder auf dem Hornhautrest replaziert und aufgenäht wurde (Barraquer 1996) . Um den Keratozytenschaden durch den Gefriervorgang auszuschalten, wurde durch Krumeich die Hornhautlamelle mittels Vakuumapparatur positioniert und stabilisiert und durch ein Mikrokeratom stromal Hornhautgewebe abgetragen (Krumeich et Swinger 1987). Aber erst durch die Weiterentwicklung zur anterioren lamellären Keratoplastik (ALK) oder Keratomileusis-in-situ durch Ruiz, einem Schüler Barraquers, fand das Verfahren weitere Verbreitung. Hierbei wurde zunächst eine dünne oberflächliche Hornhautlamelle mittels Mikrokeratom geschnitten (eine periphere Gewebebrücke wurde belassen), diese zur Seite geklappt, schließlich eine der Fehlsichtigkeit angepaßte Keratektomie, nun nicht mehr an dem Flap bzw. Cap, sondern an der verbliebenen Hornhaut, durchgeführt und letztendlich die Hornhautlamelle wieder repositioniert.

Buratto und Pallikaris erkannten annähernd zur gleichen Zeit den Vorteil der Präzision der intrastromalen Hornhautdickenreduktion bei Verwendung eines Excimerlasers (Pallikaris et al. 1990, Buratto et al. 1992). Burrato nutze diese

Technik zur Abwandlung der Keratomileusis, wohingegen Pallikaris sich der Weiterentwicklung der Keratomileusis in situ widmete. Da die Methode von Pallikaris insgesamt etwas weniger Anforderungen an das Geschick des Operateurs stellte, fand sie leichter Verbreitung und das Verfahren der LASIK war geboren (Seiler et Seiler 2011).

3.5 Lasertechnik

3.5.1 Excimer-Laser

Der Begriff Excimer setzt sich zusammen aus den Begriffen „excited“ und „dimer“ und bezeichnet ein angeregtes Teilchen bestehend aus zwei oder mehreren zusammenhängenden, gleichartigen Atomen, das unter Abgabe von Energie in seine Einzelatome zerfällt. Obwohl es sich bei diesem Lasermedium streng genommen nicht um zwei gleichartige Atome, sondern um ein Gasgemisch handelt, hat sich diese Bezeichnung in der Fachliteratur durchgesetzt. In der refraktiven Chirurgie wird das beste Abtragqualitäts durch einen gepulsten Argon-Fluorid-Laser erreicht, der bei einer Wellenlänge von 193 nm Hornhautstroma abträgt und eine Pulsdauer von wenigen Nanosekunden besitzt. Dieser im UV-Bereich arbeitende Lasertyp nutzt das Prinzip der Photoablation zur Gewebeparbeitung. Hierbei werden durch energiereiche Photonen Molekülbrücken aufgespaltet und gleichzeitig Verdampfungseffekte durch die Reaktion der Photonen mit dem Gewebewasser ausgelöst. Eine Abtragtiefe von unter 1 μm ist für diesen Lasertyp charakteristisch. (Lubatschowski 2011).

3.5.2 Femtosekundenlaser

Dieser über Kerrlinsen modengekoppelte Titan-Saphir-Laser erzeugt ultrakurze Lichtpulse im Bereich weniger Hundert Femtosekunden ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$), die

sehr stark fokussiert sind und dadurch eine hohe Energiedichte aufweisen. Im Gegensatz zum Excimerlaser, der an der Oberfläche durch Photoablation wirkt, entsteht beim Femtosekundenlaser, der mit seiner Wellenlänge von 1040 ± 10 nm im Bereich der Hornhauttransparenz liegt, am Fokus in einer präzisen Hornhauttiefe ein elektrisches Feld sehr hoher Intensität. Dieses führt durch Ionisation des Gewebes zur Ausbildung eines optischen Plasmas, das sich mit Überschallgeschwindigkeit ausdehnt und zu einer mechanischen Deformierung des umliegenden Gewebes führt. Folge dieses als Photodisruption bezeichneten Prozesses ist eine Kavitationsblase, die aus Kohlenstoffdioxid, Stickstoff und Wasserdampf besteht. Die Eigenschaften dieser Gas- / Wasserblase werden durch die Laserpulsdauer, Laserpulsenergie und Fokussierung bestimmt. Die Technik eines Femtosekundenlasers ermöglicht es, den Fokusbereich sehr klein einzustellen und dadurch eine hohe Energiedichte zu erreichen. Damit kann die plasmaerzeugende Laserenergie möglichst gering gehalten und die Durchtrennung mehrerer Gewebsschichten durch das Aneinanderreihen mehrerer Photodisruptionsblasen präzise und gewebeschonend ausgeführt werden (Mrochen et al. 2006). Die hohe Repetitionsrate von 100 bis 1000 kHz (abhängig vom Hersteller) ermöglicht zudem eine kurze Behandlungsdauer.

3.6 Verfahren der Oberflächenbehandlung

3.6.1 Photorefraktive Keratektomie (PRK)

Bereits 1983 wurde der Excimer-Laser durch Trokel und Srinivasan für die ersten Versuche einer Photoablation an der Hornhaut zunächst an Kadaveraugen genutzt (Trokel et al. 1983). Die ersten Versuche am Menschen 1985 am blinden Auge und 1987 am sehenden Auge wurden durch Seiler durchgeführt. Ungefähr zeitgleich experimentierten McDonald und

Kaufmann in New Orleans mit dieser neuen Technik an menschlichen und nicht-menschlichen Augen und veröffentlichten ihre ersten Ergebnisse in den Jahren 1987 und 1989 (McDonald et al. 1987, McDonald et al. 1989). Seitdem erfolgten zahlreiche Studien zu diesem Verfahren und seit 1995 gilt die PRK als wissenschaftlich anerkanntes Verfahren zur Korrektur einer Myopie bis -6 Dioptrien (D) und eines Astigmatismus bis 5 D (Kommission Refraktive Chirurgie (KRC)). Das Hornhautepithel wird in der Regel vor Laserablation mechanisch oder chemisch unter topischer Lokalanästhesie entfernt. Dadurch entsteht eine relativ große Wundfläche, die bei verzögertem Heilungsverlauf zum Beispiel bei Reepithelialisierungsproblemen im Rahmen einer Sicca-Symptomatik oder aufgrund einer Medikamententoxizität, Schmerzen hervorrufen kann. Der Patient erhält zur Linderung der Beschwerden bis zum vollständigen Epithelschluß eine Verbandlinse aufgesetzt. Da sich die Ablationszone im Zuge der Weiterentwicklung von 6 mm auf 7 - 8 mm mit integrierten Übergangsbereichen erweitert hat, tritt immer mehr die Abtragtiefe als limitierender Faktor in den Vordergrund. Eine durch das Ausmaß der notwendigen Korrektur verstärkte Haze-Bildung zählte früher zu einer bekannten Komplikation des Verfahrens (Ehlers und Hjortdal 1992). Durch die Anwendung von Mitomycin C kann dieser aber inzwischen weitgehend vorgebeugt werden (Sia et al. 2014).

3.6.2 Laser-assistierte subepitheliale Keratektomie (LasEk) und Epi-LASIK

Die LASEK ist eng mit der PRK verwandt und unterscheidet sich nicht vom Indikationsspektrum. Auch hier wird der Hornhautabtrag mit einem Excimerlaser realisiert, allerdings wird zuvor das Epithel als kleines Lämpchen chirurgisch unter Behandlung mit Ethanollösung aufgeweicht, anschließend

abgetragen und nach erfolgter Laserapplikation wieder über dem Stroma ausgebreitet oder verworfen; diese Verfahrensweise wird auch als Flap-on- bzw. Flap-off-Technik bezeichnet. Die Epi-LASIK, 2001/2002 von Pallikaris vorgestellt, nutzt zum Entfernen des Hornhautepithels inklusive der kompletten Basalmembran ein spezielles Mikrokeratom mit stumpf geschliffener oder einer Polymethylmethacrylat (PMMA)-Klinge. (Sekundo 2007). Aufgrund einer verzögerten Epithelialisierung und einer nicht unbeträchtlichen Anzahl an Komplikationen mit Verletzung der Bowman-Lamelle, beides mögliche Gründe für eine persistierende Visuseinschränkung, hat sich die Epi-LASIK nicht durchgesetzt (Lundstrom et al. 2015, Na et al. 2012).

3.7 Lamelläre Verfahren

3.7.1 Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) und Femto-LASIK

Die LASIK ist eine Kombination der Technik einer Photorefraktiven Keratektomie (PRK) und einer anterioren lamellären Keratoplastik (ALK), wobei letztere insbesondere in der Behandlung von Hornhauttrübungen noch Anwendung findet. Seit der Einführung von Pallikaris im Jahre 1990 (Pallikaris et al. 1990) und Kombination mit der inzwischen an der menschlichen Hornhaut einsetzbaren Lasertechnologie wurde das Verfahren durch die gewonnenen Erfahrungswerte verfeinert und findet heutzutage weltweit eine breite Anwendung. Bei der Operation wird zunächst unter sterilen Bedingungen nach topischer Anästhesie mittels eines Mikrokeratoms eine 90 μm bis 120 μm dicke Hornhautlamelle („flap“) angelegt, die über eine schmale Hornhautbrücke („hinge“) mit der restlichen Hornhaut verbunden bleibt (Kohnen et Klaproth 2011). Nach Umklappen der äußeren Hornhautlamelle, kann nun die stromale Excimerlaser-Ablation erfolgen. Unter

Spülung wird der Flap wieder zurückgeklappt und sitzt nach ein bis zwei Minuten durch Adhäsionseffekte fest. Anschließend wird eine Tropfbehandlung mit Antibiotika und Steroiden für ungefähr eine Woche und je nach Beschwerden die zusätzliche Gabe von Benetzungstropfen für ein bis sechs Monate durchgeführt. (Sekundo 2007). Bis zum Erreichen einer mechanisch stabilen Verbindung des Hornhautflaps mit dem Stroma können aber mehrere Wochen bis zu einigen Monaten vergehen.

Das refraktive Endergebnis wird bei der LASIK im Vergleich zur PRK oder LASEK/Epi-LASIK schneller erreicht und ist zudem weniger schmerzhaft, weil der Abtrag der Hornhaut im Stroma erfolgt und das Epithel bis auf den Schnittbereich intakt bleibt.

Komplikationen dieses Verfahrens z.B. in Form von Epitheldefekten werden meist durch die mechanische Schnittführung des Mikrokeratoms verursacht. In Kenntnis dieser Probleme wurden Lasermikrokeratome entwickelt, die mittels Femtosekundenlasertechnologie eine komplikationsarme und präzise Präparation des Flaps ermöglichen. Diese Variante der LASIK wird auch als Femto-LASIK bezeichnet.

Zahlreiche Studien (Binder 2004 und 2006, Kohnen et al. 2008) haben inzwischen bewiesen, daß das Anlegen der oberflächlichen Hornhautlamelle mit einem Femtosekundenlaser im Vergleich zu einem mechanischen Mikrokeratom eine bessere Vorhersagbarkeit von Flapdicke und -durchmesser und eine geringere Komplikationsrate, wie Knopfloch- oder dezentrierte Flaps, aufweisen.

Nach den aktuellen Empfehlungen der KRC aus dem Jahr 2014 liegt der Indikationsbereich der LASIK und Femto-LASIK bei einer Kurzsichtigkeit

bis -10 D bzw. Erhalt einer inneren Hornhautlamelle von mindestens 250 μm , bei einem Astigmatismus bis 6 D und einer Weitsichtigkeit bis +4 D. Kontraindikationen sind eine präoperative Hornhautdicke unter 480 μm (Anwendung eines Femtosekundenlasers) bzw. 500 μm (Anwendung eines mechanischen Mikrokeratoms), Lebensalter unter dem 18. Lebensjahr und verschiedenen Erkrankungen des Auges (chronisch progressive Hornhauterkrankungen, symptomatische Katarakt, Glaukom mit ausgeprägten Gesichtsfelddefekten, exsudative Makuladegeneration).

3.7.2 Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion (ReLEx®flex)

Der Wunsch nach Nutzung der unter 3.5.2 und 3.7.1 ausgeführten Vorteile des Femtosekundenlaser auf die gesamte Operation bei gleichzeitiger Wirtschaftlichkeit durch die Reduktion auf ein Lasersystem, führte zur Entwicklung des Verfahrens ReLEx®flex, bei der der gesamte refraktiv-chirurgische Eingriff an der Hornhaut ausschließlich mit diesem Laser durchgeführt wird. Die refraktiv wirksame Modellierung der Hornhaut wird hierbei im Gegensatz zur LASIK nicht durch einen Excimerlaser gesteuerten Gewebeabtrag, sondern durch die Präparation eines Hornhautlentikels mittels Femtosekundenlaser und manueller Entfernung dessen erreicht. Eine detaillierte Beschreibung des Eingriffes ist im folgenden Kapitel unter 3.1 zu finden. Erste Ergebnisse nach einer lasergestützten refraktiven Lentikelextraktion an zwei hochmyopen Augen wurden 1998 (Krueger et al. 1998) und an fünf blinden und amblyopen Augen im Jahr 2003 (Ratkay-Traub et al. 2003) veröffentlicht. Aufgrund der geringen Anzahl operierter Augen, waren die Ergebnisse zwar vielversprechend, aber nicht repräsentativ. Nach eigenen Versuchen an Tier- bzw. blinden Augen (nicht veröffentlichte Daten), wurde von der Arbeitsgruppe um Sekundo und Blum das Verfahren der ReLEx®flex unter Verwendung des VisuMax® Femtosekundenlasersystem (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) entwickelt und zunächst an zehn

myopen Augen mit vollem Visus (Sekundo et al. 2008) und schließlich an 108 Augen von 56 Patienten zur Korrektur einer Myopie und eines Astigmatismus (Blum et al. 20010a) angewandt. Bei letzter Studiengruppe handelt es sich um das Probandengut, deren Langzeitergebnisse in dieser Dissertation vorgestellt werden.

Als Folge der inzwischen mehrjährigen Erfahrungen, führten Anpassungen des Operationsablaufes, der Energieprofile und Weiterentwicklung der Lasertechnologie dazu, daß eine Flapanlage nicht mehr notwendig ist und der geschnittene Lentikel über einen kleinen Einschnitt entfernt werden kann. Diese flaplose Variante der ReLEx®flex wird als small incision lenticule extraction bezeichnet und in der gängigen Literatur unter ReLEx®smile oder auch nur SmiLE geführt.

Die Kommission Refraktive Chirurgie hat den Anwendungsbereich dieser beiden Operationsmethoden für die Myopiekorrektur von -3 D bis -8 D und für die Behandlung eines Astigmatismus bis -5 D festgelegt. Die Kontraindikationen decken sich nach der Beurteilung der Kommissionsmitglieder mit denen für die konventionelle LASIK unter Verwendung eines mechanischen Mikrokeratomes.

4 Material und Methoden

4.1 Femtosekundenlaser-Lentikel-Extraktion (ReLEx®flex)

Das Verfahren der ReLEx®flex, das dieser Arbeit zugrunde liegt, soll im folgenden genauer beschrieben werden. Der Operationsablauf gestaltet sich wie folgt. Zunächst wird das Auge durch dreimalige Tropfenapplikation von konservierungsmittelfreiem Oxybuprocainhydrochlorid (Conjuncain® EDO®, Bausch & Lomb, Berlin, Deutschland) zwei bis drei Minuten vor Operationsbeginn betäubt. Nach lokaler Desinfektion, steriler Abdeckung und Einsetzen eines Lidsperrers wird der Patient auf einer Liege unter das in das VisuMax® Lasersystem (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) integrierte Mikroskop gefahren. Während der Patient einen grünen Lichtpunkt fixiert, wird ein spezielles Kontaktglas auf die optische Achse zentriert und die Hornhaut durch einen milden Ansaugdruck von 20 Pa mittels sphärischer Applanation in eine definierte Form gebracht. Da diese standardisierte Verformung der Hornhaut Grundlage für die Berechnung der Lentikelmaße ist, wird der Ansaugdruck kontinuierlich registriert und die Operation bei einem Druckabfall automatisch abgebrochen. Der bei dieser Manipulation unvermeidbare Anstieg des Augeninnendruckes vollzieht sich nur in einem solchen Maße, daß es dem Patienten durch die fortbestehende Perfusion der retinalen Blutgefäße weiterhin möglich ist, das Fixationslicht wahrzunehmen. Bei guter Mitarbeit des Patienten ist die Zentrierung des Auges auf die Sehachse dadurch unproblematisch. Der Vorgang der Positionierung und des Andockens an das Kontaktglas wird vom Operateur über das Mikroskop beobachtet und über einen Joystick gesteuert. Anschließend wird über einen Fußschalter eine Serie von Laserpulsen ausgelöst, die mit einer Repetitionsrate von 200 kHz (das war der in dieser Studie benutzte Laser) und einer Energie von ca. 300 nJ in

der zuvor berechneten Hornhauttiefe fokussiert sind. Am Fokus entsteht durch den Effekt der Photodisruption jeweils eine Gasblase. Spiralförmig werden nun mehrere Lasereffekte in einem Fokusabstand von 3 – 6 μm in einer definierten Hornhauttiefe ausgelöst und damit das Gewebe durchtrennt und gleichzeitig die Lentikelrückseite angelegt (Abbildung 5). Jetzt wird eine darüber liegende Schnittebene meist in einer Tiefe von 100 – 120 μm in gleicher Weise angelegt, die sowohl die Lentikelvorderfläche bildet als auch dem Flap einer konventionellen LASIK entspricht. Der zweite Schnitt überlappt im Randbereich den zuvor angelegten Femtosekundenlaserschnitt im tiefen Hornhautstroma und wird schließlich zur Oberfläche geführt (Abbildung 6). Die dabei entstehende Gewebestufe hat in der Regel eine Höhe von 15 μm . Im Anschluß daran löst sich der Ansaugdruck des Kontaktglases automatisch und der Patient kann unter das Operationsmikroskop gefahren werden. Nachdem ein kleiner Spatel in die Schnittebenen eingeführt wurde und die noch bestehenden Gewebebrücken durchtrennt sind, kann der Flap aufgeklappt werden (Abbildung 7). Jetzt kann der auf die Refraktionsbedürfnisse des Patienten individuell zugeschnittene Hornhautlentikel mit einer feinen Pinzette entnommen (Abbildung 8), der Flap repositioniert (Abbildung 9) und die Hornhaut wie bei einer LASIK gespült werden.

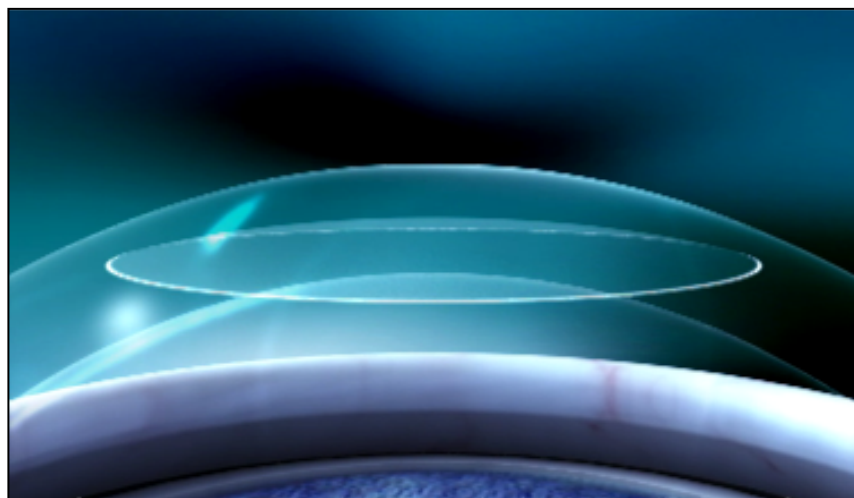


Abbildung 5: Anlage der tieferen Schnittebene

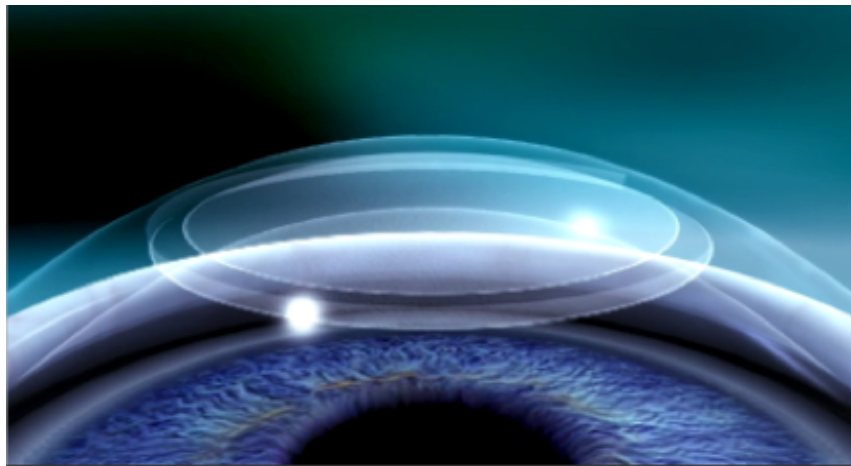


Abbildung 6: Anlegen der oberflächlicheren Schnittebene



Abbildung 7: Aufklappen des präparierten Flaps

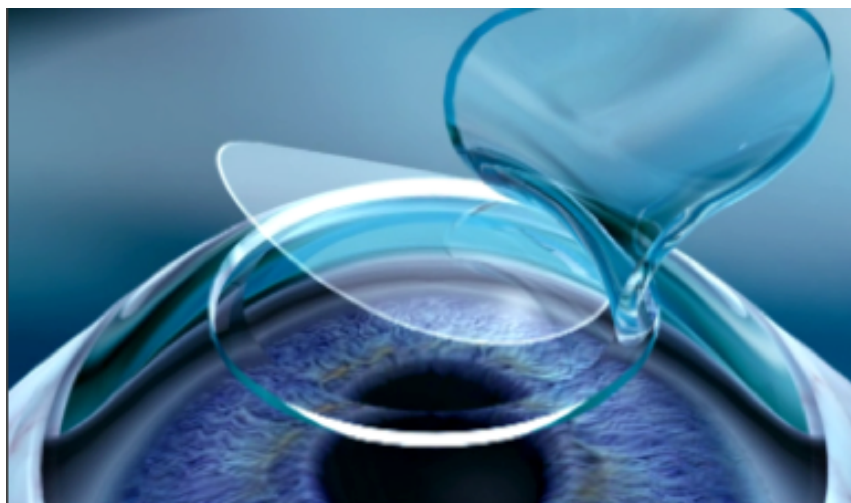


Abbildung 8: Entnahme des Lentikels

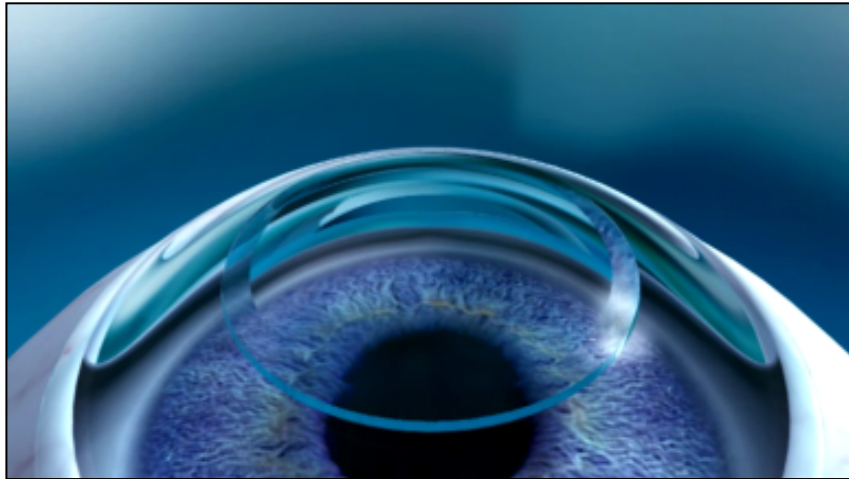


Abbildung 9: Reposition des Flaps

Nach abgeschlossener Operation erhalten die Patienten konservierungsmittelfreies Ofloxacin (FloXal® EDO®, Bausch & Lomb, Berlin, Deutschland), Dexamethason (Dexa EDO®, Bausch & Lomb, Berlin, Deutschland) und hyaluronsäurehaltige Benetzungstropfen (VisLube®, TRB Chemedica, Genf, Schweiz) jeweils vier Mal am Tag. Die Behandlung mit Tränenersatzmitteln wurde in Abhängigkeit vom subjektiven Empfinden der Patienten für die Dauer von bis zu drei Monaten fortgesetzt. Die postoperativen Kontrollzeitpunkte waren in der Ausgangsstudie wie folgt festgelegt: ein Tag, eine Woche und ein, drei und sechs Monate. Zusätzlich wurde eine weitere Kontrolle nach einem Jahr durchgeführt.

4.2 Studiendesign und Patienten

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten entstammen einer 5-Jahreskontrolle freiwilliger Probanden nach erfolgreichem refraktiv-chirurgischen Eingriff und sind Teil einer prospektiven, multizentrischen Studie, in der die Sicherheit, Stabilität und das refraktive Ergebnis des neu entwickelten Verfahrens einer Korrektur der Myopie und des Astigmatismus mittels Femtosekundenlaser VisuMax® (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) geprüft werden soll. Bei

diesem Verfahren werden sowohl der oberflächliche Hornhautflap, als auch der intrastromale Hornhautlentikel, bei der konventionellen LASIK mit einem Excimerlaser abgetragen, mit diesem Femtosekundenlasersystem geschnitten. Prüfzentren sind die Universitätsaugenklinik Marburg und die Augenklinik des HELIOS Klinikums Erfurt GmbH. Sowohl für die ursprüngliche Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten, als auch für die Nachuntersuchung freiwilliger Probanden nach einem und nach fünf Jahren postoperativ liegen positive Voten der Ethikkommissionen der Philipps-Universität Marburg und der Landesärztekammer Thüringen vor.

Grundvoraussetzung für eine Teilnahme an der Studie waren eine Myopie bis -8 D und ein Astigmatismus von höchstens 5 D. Die bestkorrigierte Sehschärfe, geprüft anhand von logarithmischen ETDRS-Tafeln, mußte an beiden Augen mindestens 0,8 betragen und die Refraktion über die letzten 12 Monate unverändert geblieben sein.

Um das Risiko einer postoperativen Keratektasie, einer gefürchteten Komplikation refraktiv-chirurgischer Eingriffe, möglichst gering zu halten, wurden Patienten mit einer präoperativen Hornhautdicke unter 500 μm und einem errechneten postoperativen Reststroma von weniger als 300 μm ausgeschlossen. Weitere Kriterien, die eine Teilnahme an der Studie verhinderten, waren aktuelle oder frühere Augenerkrankungen (z.B. schwerwiegende Entzündungen des Auges, Glaukom, Katarakt), vorangegangene Augenoperationen, refraktive Eingriffe eingeschlossen, und schwere Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom). Auch eine Einnahme von Immunsuppressiva, Kortikosteroiden und gerinnungshemmenden Medikamenten sowie eine bestehende, oder in absehbarer Zeit geplante, Schwangerschaft führte zum Ausschluß.

Die Patienten mußten mindestens 21 Jahre alt sein und ihr Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung über Studienablauf, das Operationsverfahren und der damit verbundenen Risiken schriftlich dokumentieren. Der Proband hatte zu jedem Zeitpunkt das Recht ohne Angabe von Gründen die Studie vorzeitig zu beenden.

Nach Prüfung und Bestätigung aller Studienvoraussetzungen wurden schließlich von März 2006 bis Oktober 2007 insgesamt 108 Augen von 56 Patienten aus Erfurt und Marburg am Helios Klinikum Erfurt von den Operateuren Blum und Sekundo operiert.

In Vorbereitung der 5-Jahresuntersuchung wurden die damaligen Studienteilnehmer in schriftlicher Form über diese geplante Nachuntersuchung informiert und zu einer Teilnahme auf freiwilliger Basis eingeladen. Insgesamt 22 der ursprünglich 56 Patienten folgten dieser Einladung und wurden untersucht.

Zur Beurteilung der oben genannten Qualitätsmerkmale, wurden als Teil der Nachuntersuchung die Daten zur korrigierten (CDVA = Corrected Distance Visual Acuity) und unkorrigierten Sehschärfe (UDVA = Uncorrected Distance Visual Acuity) und die subjektiven Refraktionswerte einer weiteren Analyse unterzogen.

Zusätzlich wurde den Patienten der bereits in der Grundstudie verwendete standardisierte Fragebogen ausgehändigt, auf dem Angaben zum subjektiven Seheindruck, zu etwaigen Beschwerden und zu der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Eingriff gemacht werden konnten.

Die erhobenen Daten wurden dann im Hinblick auf die Stabilität des Operationsergebnisses und das Auftreten von Spätkomplikationen analysiert und mit den vorhandenen Meßergebnissen aus den vorangegangenen Kontrollen nach einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten (Blum et al. 2010a) und einem Jahr (Blum et al. 2010b) verglichen.

4.3 Klinische Untersuchung nach fünf Jahren

4.3.1 Visusprüfung und Refraktionsbestimmung

Die Prüfung der subjektiven und objektiven Refraktion und Bestimmung der unkorrigierten (UDVA) und korrigierten Sehschärfe (CDVA) wurde unter Verwendung von Meßbrille, Prüfgläsern und eines Kreuzzylinders anhand von logarithmischen ETDRS-Tafeln in vier Metern Entfernung bei konstanter, heller Raumbeleuchtung durchgeführt.

4.3.2 Hornhautpachymetrie und -topographie

Die zentrale Hornhautdicke wurde nach einem interferenzoptischen Verfahren mittels AC Master™ (Carl Zeiss Meditec AG, , Jena, Deutschland) gemessen und die Krümmungsradien und K-Werte der Hornhautoberfläche mit dem Videokeratographen Atlas™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) dargestellt. Die Messung erfolgte im abgedunkelten Raum.

4.3.3 Spaltlampenuntersuchung

Zum Abschluß der 5-Jahreskontrolle wurden die Augen auf mögliche Langzeitnebenwirkungen der erfolgten Behandlung oder inzwischen

eingetretene anderen Augenerkrankungen hin sowohl am Vorderabschnitt als auch am Fundus bei reagierender Pupille untersucht.

4.4 Fragebogen

Im verwendeten Fragebogen konnten die Patienten durch Ankreuzen für jedes Auge getrennt Angaben über das Vorhandensein und den Schweregrad von insgesamt 13 möglichen Problemen (Lichtempfindlichkeit/Blendung, Kopfschmerzen, Augenschmerzen/-brennen, Trockenheit, ständiges Tränen, Schleiersehen um Lichtquellen in der Dunkelheit, verzerrtes Sehen, Doppelbilder, Sehschwankungen, verändertes Sehvermögen unter unterschiedlichen Lichtverhältnissen (Sonnenlicht, Raumbelichtung, Dunkelheit) und Probleme beim nächtlichen Autofahren) machen, diese im Ausmaß von 0 („kommt nicht vor“) bis 4 („schwere Ausprägung“) wichten und eine prozentuale Angabe der subjektiven Sehqualität abgeben. Zusätzlich wurden die Probanden befragt, ob sie sich nach ihren bisherigen Erfahrungen erneut dieser Operation unterziehen würden. Ein Muster dieses Fragebogens kann im Anhang dieser Dissertation eingesehen werden.

4.5 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Beratung durch das Institut für Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit dem Programm SPSS® Version 21.0.

4.5.1 Visus und Refraktion

Die allgemein anerkannten Vorgaben für die Auswertung und Veröffentlichung von Ergebnissen nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen fanden in dieser Arbeit Anwendung (Waring 2011).

Zunächst wurde der nach DIN ermittelte unkorrigierte (UDVA) und korrigierte Fernvisus (CDVA) nach der 1997 von Holladay publizierten Methode in den dekadischen Logarithmus (logMAR) überführt, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Aus den Refraktionswerten, die in Dioptrien [D] angegeben werden, wurde das sphärische Äquivalent (SEQ) nach der Formel

$$\text{SEQ} = \text{sphärische Korrektur [D]} + \text{zylindrische Korrektur [D]} / 2$$

errechnet.

Anschließend wurden für UDVA, CDVA und das SEQ folgende Werte errechnet:

- Mittelwert
- Standardabweichung
- Minimum und Maximum
- Häufigkeiten in absoluten Zahlen und in Prozent

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, als nicht-parametrischer Test für verbundene Stichproben, wurde für die statistische Auswertung der Visuswerte herangezogen, da es sich um nicht normalverteilte, aber symmetrisch ausgeprägte Werte handelt.

Da das sphärische Äquivalent annähernd normalverteilte Werte annimmt, wurde die statistische Analyse mittels T-Test durchgeführt.

Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

4.5.2 Fragebogen

Die Auswertung der Angaben erfolgte als prozentuale Darstellung unter Beachtung der subjektiven Wichtung bzw. des Ausprägungsgrades.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

Von den in den Jahren 2006 und 2007 operierten 56 Probanden (108 Augen) konnten nach fünf Jahren noch 22 Patienten (39 %; 41 Augen) für eine freiwillige Kontrolluntersuchung gewonnen werden. Fünf dieser Patienten (9 Augen) stammten aus dem in Marburg operierten Kollektiv. 59 % ($n = 13$) der Untersuchten waren weiblichen Geschlechts, entsprechend 41 % ($n = 9$) männlich. Die Altersspanne erstreckte sich zum Untersuchungszeitpunkt von 27 bis maximal 56 Jahren und lag im Mittel bei 41 ± 8 Jahren. Drei der untersuchten Patienten wurden nur an jeweils einem Auge operiert; rechte ($n = 21$) und linke Augen ($n = 20$) sind annähernd gleich verteilt. Der mittlere Beobachtungszeitraum der in Erfurt operierten Studienteilnehmer lag bei 52 ± 4 Monaten.

5.2 Visus

5.2.1 Sicherheit und Effizienz

5.2.1.1 CDVA

Um die Sicherheit eines neuen refraktiv-chirurgischen Verfahrens zu beurteilen, wird der korrigierte Fernvisus (CDVA) über die Zeit mit den prä-operativen Werten verglichen. Ein Mindestmaß an Sicherheit ist dann gewährleistet, wenn die korrigierte Sehschärfe in der Ferne um höchstens eine Zeile abfällt oder sogar ein Anstieg zu verzeichnen ist.

Der mittlere CDVA betrug präoperativ $-0,01 \pm 0,08$ logMAR (0,10; -0,20). Im einzelnen lagen hierbei zehn Augen (24 %) bei 0,10 logMAR unterhalb des Mittelwertes, 18 Augen (43 %) bei 0,00 logMAR, weitere elf Augen (27 %) bei -0,10 logMAR und zwei Augen (5 %) erreichten einen CDVA von -0,20 logMAR.

Einen Monat nach der Operation erreichten 24 Augen (59 %) einen CDVA von 0,00 logMAR. Insgesamt Drei Augen (7 %) lasen korrigiert in der Ferne schlechter und lagen bei 0,10 logMAR ($n = 2$; 5 %) bzw. 0,20 logMAR ($n = 1$; 2 %). Über dem mittleren CDVA lagen 11 Augen (27 %) bei -0,10 logMAR und weitere drei Augen bei -0,20 logMAR.

Nach sechs Monaten konnte bei 95 % der Augen ($n = 39$) ein CDVA von 0,00 logMAR oder besser verzeichnet werden. Die verbleibenden 5 % der Augen ($n = 2$) lagen eine Zeile darunter bei 0,10 logMAR. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher CDVA von $-0,09 \pm 0,07$ logMAR (0,10; -0,20).

Bei der 1-Jahreskontrolle erreichten alle Augen ($n = 38$; 100 %) ein CDVA von 0,00 logMAR ($n = 7$; 17 %) oder besser ($n = 31$; 75 %) mit einem Mittelwert bei $-0,11 \pm 0,07$ logMAR (0,00; -0,20).

Nach Ablauf weiterer vier Jahre war der korrigierte Fernvisus stabil geblieben und lag im Mittel bei $-0,11 \pm 0,06$ logMAR (0,00; -0,20). Insgesamt 37 Augen (90 %) hatten eine Sehschärfe von -0,10 logMAR ($n = 27$; 66 %) oder besser ($n = 10$; 24 %). Vier Augen (10 %) kamen nicht über das Niveau von 0,00 logMAR hinaus.

Zusammengefaßt sind diese Ergebnisse in Abbildung 10 dargestellt.

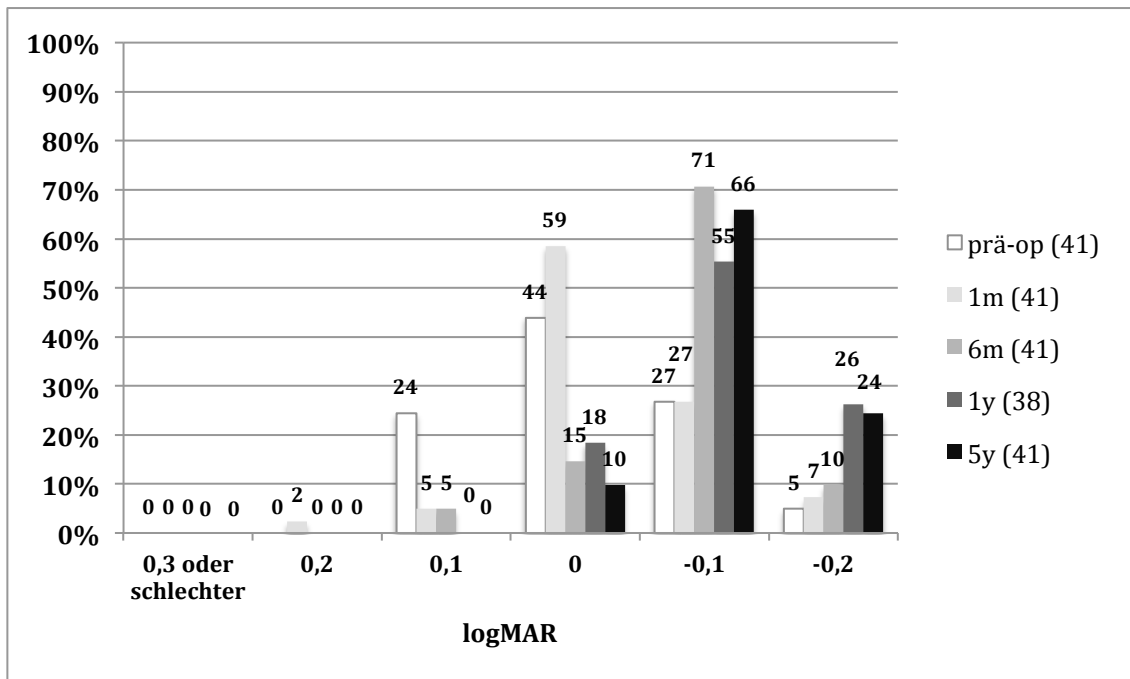


Abbildung 10: CDVA präoperativ und zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten
(Anzahl der Augen)

In Abbildung 11 wird dieser stete Anstieg des mittleren korrigierten Fernvisus über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren illustriert. Lag dieser präoperativ noch bei $-0,01 \pm 0,08$ logMAR (0,10; -0,20), stieg er im Laufe der fünf Jahre nach erfolgter Operation statistisch signifikant ($p < 0,05$) auf $-0,11 \pm 0,06$ logMAR (0,00; -0,20) an.

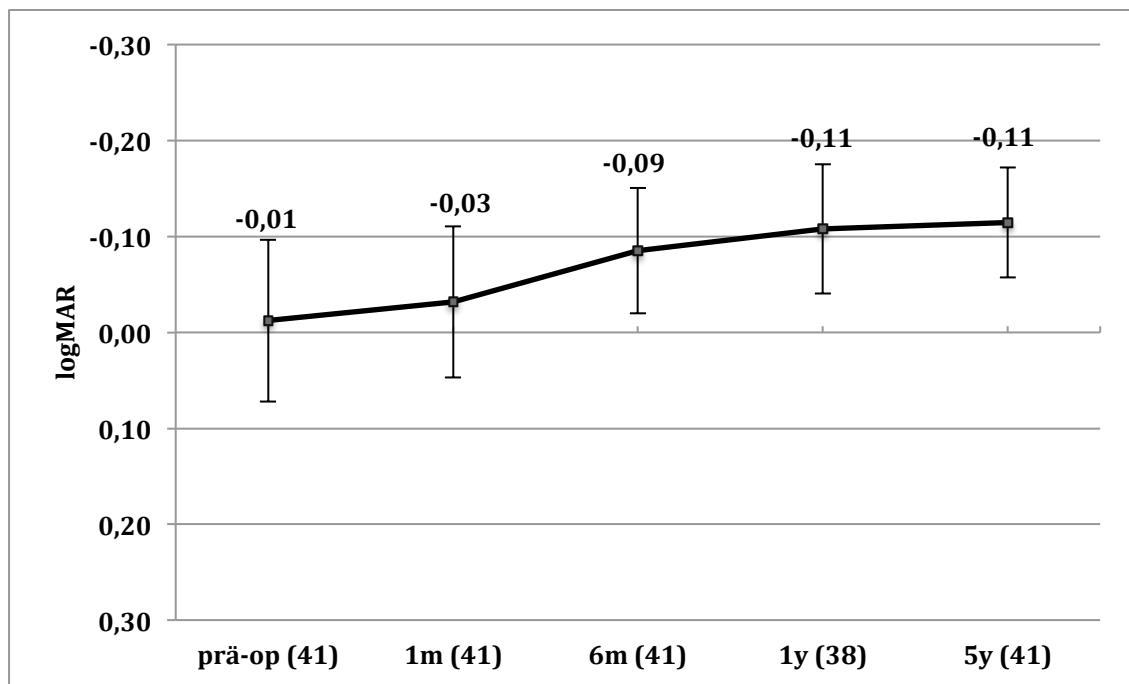


Abbildung 11: Mittlerer CDVA präoperativ und zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten
(Anzahl der Augen)

Wie oben angesprochen, ist die Anzahl an gewonnenen bzw. verlorenen Visusstufen ein wichtiges Merkmal für die Sicherheit eines refraktiv-chirurgischen Verfahrens. Betrachtet man die erhobenen CDVA-Werte unter diesem Aspekt, wird deutlich, daß zu keinem Zeitpunkt ein Verlust von mehr als einer Zeile eingetreten ist. Vielmehr ist eine Verschiebung entlang der x-Achse, einem Anstieg in Visusstufen entsprechend, zu verzeichnen. Hatten einen Monat postoperativ noch acht Augen (20 %) eine Visusstufe im Vergleich zur präoperativen Voruntersuchung verloren, sank der Anteil im Laufe des ersten Jahres auf zwei Augen (5 %) und nach weiteren vier Jahren auf ein Auge (2 %). Ähnlich demonstriert sich der in der obigen Abbildung dargestellte Visuanstieg im Zugewinn von zwei Zeilen. Kein Auge konnte einen Monat nach erfolgtem Eingriff diesen Anstieg verzeichnen. Jedoch bei der 6-Monats-, wie auch noch bei der 1-Jahreskontrolle, lasen sechs Augen (15 %) diese zwei Zeilen mehr. In den darauffolgenden vier Jahren

verdoppelte sich die Anzahl der Augen mit einem Gewinn von zwei Zeilen auf zwölf (29 %). (Abbildung 12)

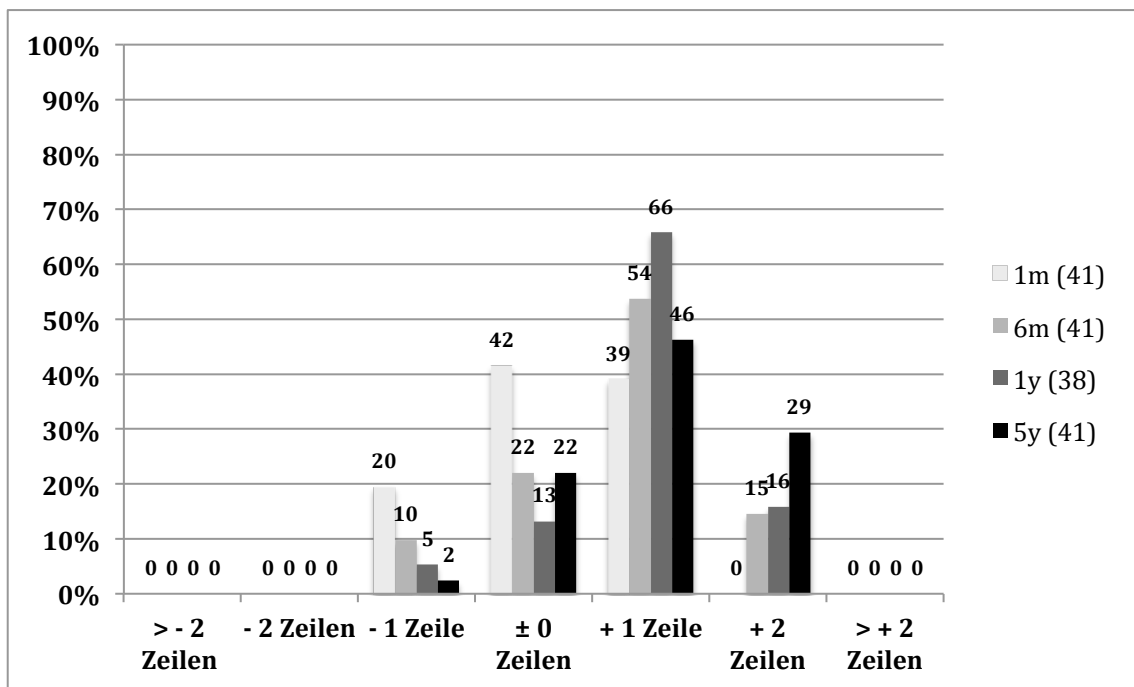


Abbildung 12: CDVA: Verlust oder Zugewinn an Visusstufen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten nach ReLEx®flex im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten
(Anzahl der Augen)

5.2.1.2 UDVA

Die Effizienz eines refraktiv-chirurgischen Verfahrens spiegelt sich im Verlauf des unkorrigierten Fernvisus (UDVA) wider. Vor der refraktiven Korrektur mittels ReLEx®flex lag dieser bei den in dieser Arbeit untersuchten Probanden im Mittel bei $1,01 \pm 0,04$ logMAR (1,10; 0,90). Insgesamt 39 Augen (95 %) erreichten diesen Mittelwert oder lasen schlechter. Lediglich zwei Augen (5 %) konnten eine Zeile mehr erkennen (0,90 logMAR).

Einen Monat nach erfolgtem Eingriff stieg der mittlere UDVA auf $0,06 \pm 0,13$ logMAR (0,40; -0,20) statistisch signifikant an ($p < 0,05$). Zu diesem Zeitpunkt lasen bereits 18 Augen (44%) 0,00 logMAR oder besser.

14 Augen (34 %) erreichten ohne zusätzliche Korrektur einen Fernvisus von 0,10 logMAR, weitere sechs Augen (15 %) noch 0,20 logMAR und drei Augen (7 %) konnten die Buchstabenreihe entsprechend 0,30 logMAR oder schlechter erkennen.

Sechs Monate nach ReLEx®flex lag der mittlere UDVA bei $-0,01 \pm 0,10$ logMAR (0,20; -0,20). Zehn Augen (24 %) lasen 0,10 logMAR oder schlechter. Insgesamt 31 Augen (76 %) lagen bei 0,00 logMAR oder besser. Auf die einzelnen Visusstufen aufgeteilt, erreichten 17 Augen (42 %) 0,00 logMAR, elf Augen (27 %) -0,10 logMAR und weitere drei Augen (7 %) das Niveau von -0,20 logMAR.

Die 1-Jahreskontrolle erbrachte bei den 38 untersuchten Augen einen mittleren UDVA von $-0,20 \pm 0,12$ logMAR (0,30; -0,20). Einen UDVA von 0,10 logMAR oder schlechter erreichten insgesamt sieben Augen (19 %). 14 Augen (37 %) lagen bei 0,00 logMAR. Eine Zeile mehr erkannten 13 Augen (34 %). Insgesamt zwei Zeilen mehr und somit auf dem Niveau von -0,20 logMAR lasen vier Augen (11 %).

Nach fünf Jahren erreichte die mittlere unkorrigierte Sehschärfe für die Ferne einen Wert von $0,00 \pm 0,11$ logMAR (0,40; -0,20). Insgesamt vier Augen (10 %) lagen eine Zeile schlechter bei 0,10 logMAR, weitere vier Augen (10 %) erreichten einen unkorrigierten Fernvisus von 0,20 - 0,40 logMAR. Auf dem Niveau des mittleren unkorrigierten Fernvisus von 0,00 logMAR lasen 21 Augen (51 %). Eine Visusstufe darüber bei -0,10 logMAR lagen elf Augen (27 %). Eine weitere Zeile mehr erkannte ein Auge (2 %) und erreichte somit -0,20 logMAR. (Abbildung 13)

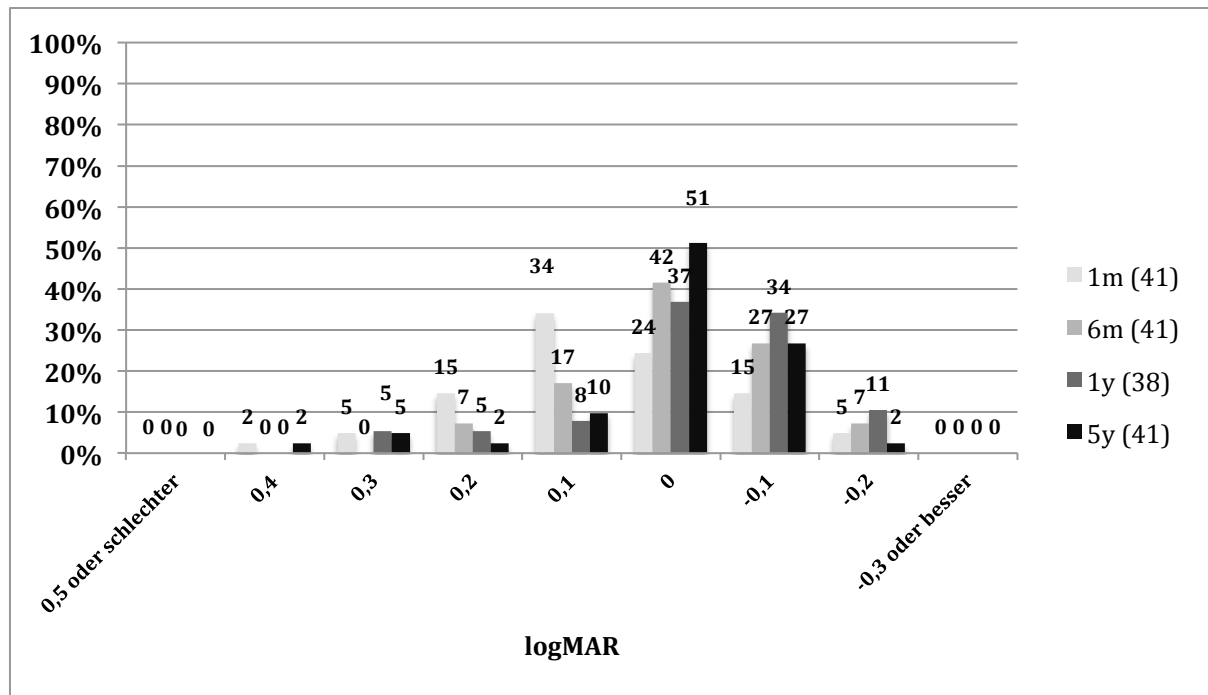


Abbildung 13: UDVA zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

5.3 Subjektive Refraktion und Sphärisches Äquivalent (SEQ)

Zur Beurteilung der Vorhersagbarkeit eines refraktiv-chirurgischen Verfahrens und der Stabilität des refraktiven Ergebnisses wird das Sphärische Äquivalent (SEQ) als Parameter herangezogen. Dieses ist definiert als Summe der sphärischen Korrektur und der halben zylindrischen Korrektur, wird in Dioptrien angegeben und gibt die Sphäre an, die bei vorhandenem Astigmatismus zur Abbildung des Kreises kleinster Verwirrung auf der Netzhaut führt.

5.3.1 Vorhersagbarkeit

Die Vorhersagbarkeit des refraktiven Ergebnisses ist ein wichtiger Bestandteil der Qualitätsbeurteilung eines neuen Verfahrens. Um einem möglichen postoperativen Abweichen in die Hyperopie vorzubeugen, wurde bei der

überwiegenden Mehrzahl der Augen ($n = 38$; 93 %) eine Zielrefraktion im leicht myopen Bereich gewählt. Hierbei lag das Ziel-SEQ bei drei Augen (7 %) bei -0,25 D, bei weiteren 17 Augen (41 %) im Bereich zwischen -0,25 D und -0,50 D und bei insgesamt 18 Augen (44 %) zwischen -0,50 D und -1,00 D. Bei drei Augen (7 %) wurde eine Zielrefraktion von 0,00 D angestrebt. Im Mittel ergibt sich daraus ein Ziel-SEQ von $-0,52 \pm 0,23$ D (-1,00 D; 0,00 D).

Vergleicht man die bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen gewonnenen Refraktionswerte bzw. die jeweiligen sphärischen Äquivalente mit den präoperativ definierten Zielwerten, kann man anhand dieser Daten die Vorhersagbarkeit von ReLEx[®]flex gut darstellen.

Bei der 1-Monatskontrolle lag die mittlere Abweichung des SEQ vom Ziel-SEQ noch bei $0,22 \pm 0,41$ D (-0,75; 1,13). Zu diesem Zeitpunkt waren 32 Augen (78 %) im Bereich von $\pm 0,50$ D und insgesamt 40 Augen (98 %) im Bereich von $\pm 1,00$ D angesiedelt. Ein Auge (2 %) war mit einer Differenz von +1,13 D überkorrigiert.

Sechs Monate nach erfolgter Operation stieg die mittlere Abweichung des SEQ vom Ziel-SEQ auf $0,23 \pm 0,43$ D (-1,13; 0,88) an. Auch hier lagen wiederum 40 Augen (98 %) innerhalb von $\pm 1,00$ D des angestrebten SEQ. Ein Auge (2 %) war mit -1,13 D unterkorrigiert.

Ein Jahr postoperativ lag die mittlere Abweichung vom Ziel-SEQ bei $0,23 \pm 0,43$ D (-1,13; 0,875). Auch bei dieser Kontrolle wich ein Auge (3 %) mehr als 1,00 D vom Ziel-SEQ ab und erreichte einen Wert von -1,13 D.

Wie in Abbildung 14 zu erkennen, wick bei der 5-Jahreskontrolle kein Auge (0 %) mehr als 1,00 D vom Ziel-SEQ ab. 30 Augen (73 %) lagen innerhalb von $\pm 0,50$ D vom Ziel-SEQ entfernt. Die mittlere Abweichung zu diesem Zeitpunkt betrug $0,16 \pm 0,44$ D.

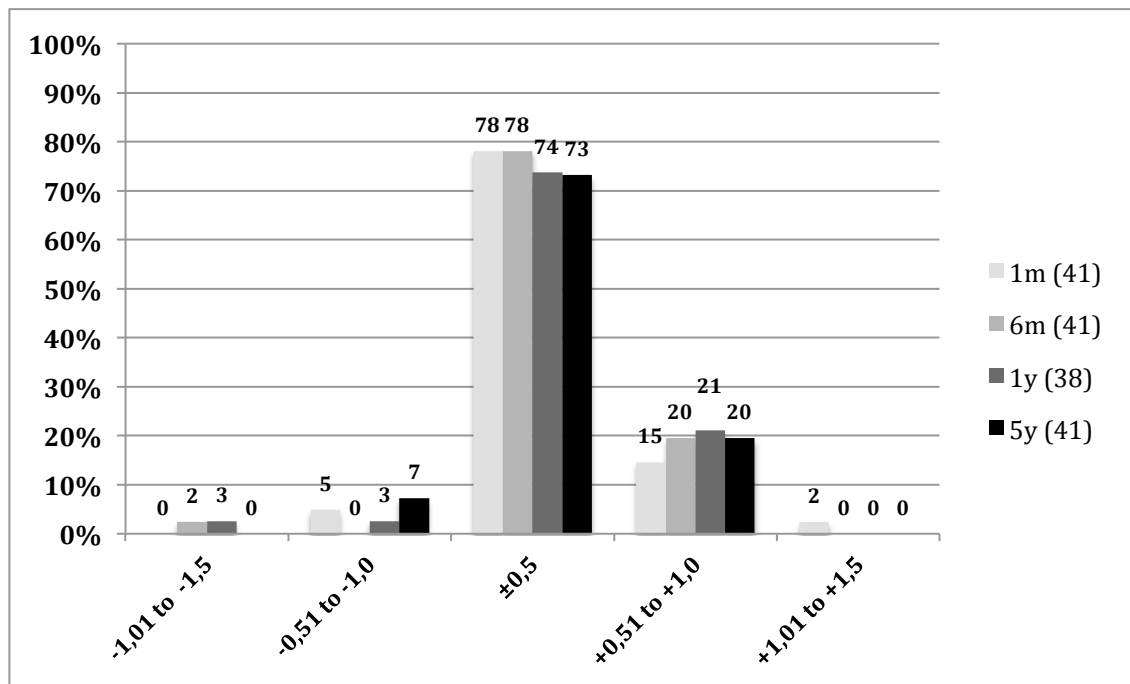


Abbildung 14: Abweichung des erreichten SEQ vom Ziel-SEQ zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Im Streudiagramm von Abbildung 15 wird die geplante Korrektur auf der Abszisse der erreichten Korrektur auf der Ordinate zum Zeitpunkt der 5-Jahreskontrolle gegenübergestellt. Bei genauer Betrachtung der aus diesen Werten ermittelten Regressionsgeraden wird deutlich, daß bei dem hier nachuntersuchten Kollektiv fünf Jahre nach ReLEx®flex eine leichte Tendenz zur Überkorrektur besteht; dargestellt in dem theoretischen Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinate ($y = 0,47$). Diese Tendenz äußert sich insbesondere in den niedrigeren Korrekturbereichen.

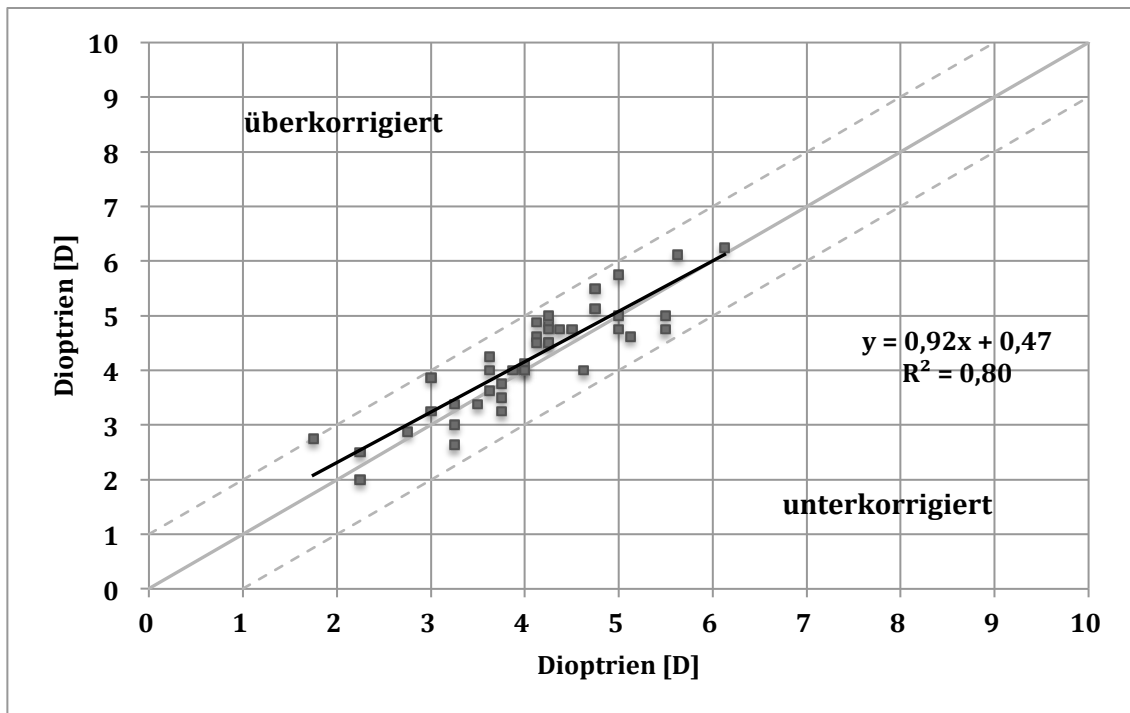


Abbildung 15: Abweichung der geplanten (Abszisse) und der erreichten Korrektur (Ordinate) vom Ziel-SEQ nach 5 Jahren

5.3.2 Stabilität

Die Stabilität der Refraktion ist ebenfalls ein wichtiges Maß für die Beurteilung neuer Verfahren zur refraktiven Korrektur einer Fehlsichtigkeit. Anschaulich wiedergegeben wird dieser Aspekt in Entwicklung des mittleren SEQ über die Zeit.

Vor der Operation lag bei dem für diese Arbeit untersuchten Kollektiv das SEQ im Mittel bei $-4,56 \pm 0,89$ D ($-6,13$; $2,63$).

Einen Monat nach erfolgter Operation lag das mittlere SEQ bei $-0,30 \pm 0,38$ D ($-1,25$; $0,25$). Fünf Monate später erreichte das mittlere SEQ einen Wert von $-0,29 \pm 0,46$ D ($-2,22$; $0,38$). Nach weiteren sechs Monaten, folglich insgesamt ein Jahr postoperativ, sank dieser leicht in den myopen Bereich ab und lag bei $-0,31 \pm 0,44$ D ($-1,50$; $0,50$).

Bei der 5-Jahreskontrolle schließlich, wurde erneut ein Absinken des mittleren SEQ auf $-0,37 \pm 0,40$ D ($-1,25$; $0,25$) festgestellt. Über die Zeit von annähernd fünf Jahren wich der mittlere SEQ um $0,07$ D von dem Wert der 1-Monatskontrolle weiter in die Myopie ab (Abbildung 16). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,317$) und somit die Stabilität der erreichten Korrektur bei diesem Verfahren gewährleistet.

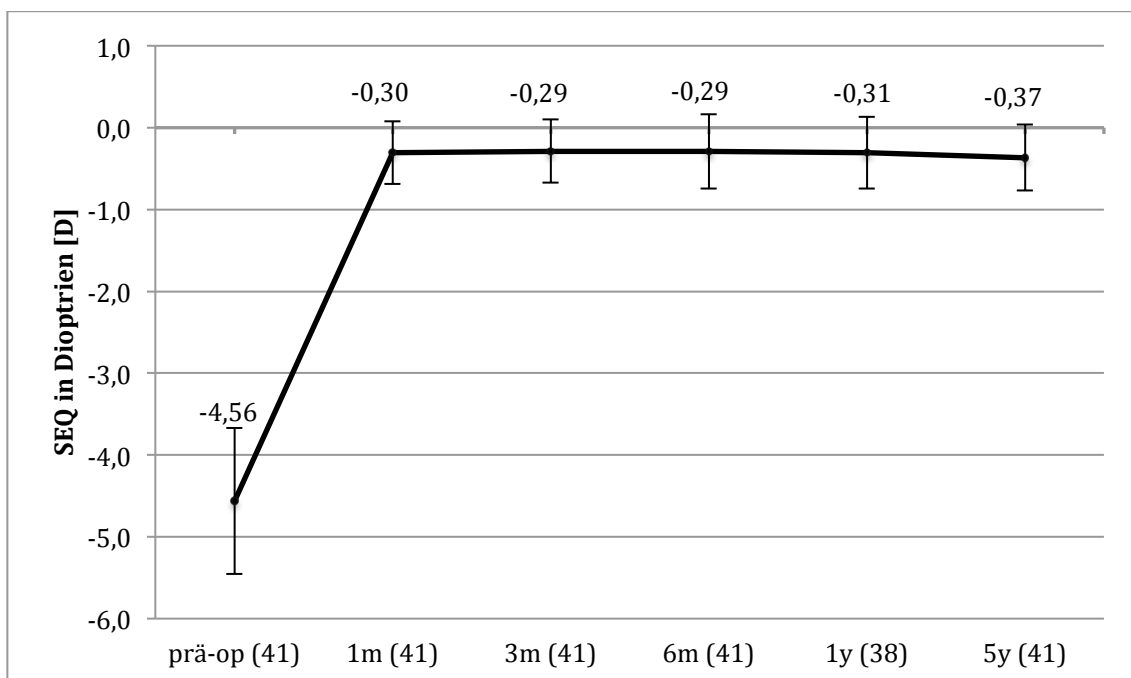


Abbildung 16: mittlerer SEQ zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

5.4 Fragebogen

Sowohl bei der Voruntersuchung und als auch bei jeder weiteren Kontrolle erhielten die Patienten pro Auge jeweils einen Fragebogen zur Beantwortung ausgehändigt. Mit dessen Hilfe konnte die persönliche Bewertung des Heilungsverlaufes erfaßt und ausgewertet werden. Im ersten Teil des Fragebogens wurde das Vorhandensein verschiedener Symptome und die jeweilige Ausprägung abgefragt; im Einzelnen handelte es sich um folgende

Parameter: Lichtempfindlichkeit/ Blendung, Kopfschmerzen, Augenschmerzen/-brennen, Trockenheit, ständiges Tränen, Schleiersehen, verzerrtes Sehen, Doppelbilder, Sehschwankungen, verändertes Sehvermögen bei Sonnenlicht, Raumbeleuchtung und Dunkelheit und Probleme beim nächtlichen Autofahren. In ihrer Ausprägung konnten die einzelnen Merkmale von „mild“ über „moderat“ und „merklich“ bis zu „schwer“ gewichtet werden. Im zweiten Teil wurde erfragt, wie der Patient die erzielte Verbesserung der Sehqualität - in den Abstufungen „keine“, „leichte“, „mäßige“, „merkliche“ und „extreme“ Verbesserung - einschätzt. Zudem sollte der Patient seine Zufriedenheit mit der Sehqualität von 0 bis 100 in Prozent angeben (0 = sehr unzufrieden, 100 = sehr zufrieden). Zuletzt wurde erfragt, ob er sich nach den bislang gemachten Erfahrungen erneut diesem Eingriff unterziehen würde. Ein Muster dieses Fragebogens kann im Anhang dieser Dissertation eingesehen werden. Pro operiertes Auge wurde jeweils ein Fragebogen ausgefüllt. Ausgewertet wurden die Angaben der in Erfurt behandelten und auch nach fünf Jahren kontrollierten 17 Patienten (32 Augen). Aus diesem Kollektiv lagen zur 1-Monatskontrolle 31, zur 6-Monatskontrolle 32, zur Jahresuntersuchung 28 und nach fünf Jahren 32 beantwortete Fragebögen vor.

Weder prä- noch postoperativ wurde ein abgefragtes Symptom von den Patienten als „merklich“ oder „schwer“ in der Ausprägung empfunden. Wurde präoperativ ein Symptom an 22 Augen als „mild“ vorhanden eingestuft, stieg die Anzahl der von einem der abgefragten Symptome betroffenen Augen fünf Jahre nach erfolgter Operation auf 62 an. Eine „moderate“ Ausprägung eines Merkmales wurde präoperativ für sechs Augen und bei der 5-Jahresuntersuchung noch für vier Augen angegeben. Letzterer Schweregrad betraf die Symptome Lichtempfindlichkeit und Kopfschmerzen, wohingegen

nach fünf Jahren Trockenheit, Schleiersehen und Sehschwankungen bei Sonnenlicht im Vordergrund standen.

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung gaben die Probanden für 19 Augen (59 %) an, unter mindestens einem der aufgeführten Symptome zu leiden. Erwartungsgemäß stieg der Anteil betroffener Augen im ersten Monat postoperativ zunächst auf 21 Augen (68 %) an, um nach dem sechsten Monat zunächst auf 16 (50 %), nach weiteren sechs Monaten schließlich auf 12 Augen (41 %) abzufallen. Fünf Jahre nach erfolgtem Eingriff stieg die Zahl der betroffenen Augen wieder auf 24 (75 %) an.

In der folgenden Abbildung 18 wird die Häufigkeit der angegebenen Symptome beim Vergleich des präoperativen Ausgangsbefundes mit den Angaben nach fünf Jahren wiedergegeben. Eine Zunahme von mehr als 10 % war in sechs der 13 Kategorien zu verzeichnen. Hierbei wird deutlich, daß Beschwerden in Zusammenhang mit einer Trockenheit der Augen am meisten zugenommen haben. Waren präoperativ 6 % der Augen ($n = 2$) davon betroffen, stieg der Anteil fünf Jahre nach erfolgter Operation auf 44 % ($n = 14$). Den zweithöchsten Zuwachs von 0 % auf 19 % ($n = 6$) gaben die Patienten beim Schleiersehen an. Sehschwankungen wurden präoperativ an 6 % ($n = 2$) und fünf Jahre postoperativ an 22 % ($n = 7$) der Augen beklagt. Eine Zunahme der Probleme beim nächtlichen Autofahren (präop: 3 % ($n = 1$), 5y: 16 % ($n = 5$)), ein vermehrtes Tränen (präop: 0 % ($n = 0$), 5y: 13 % ($n = 4$)) und ein verändertes Sehvermögen bei Raumbeleuchtung (präop: 6 % ($n = 2$), 5y: 13 % ($n = 4$)) wurden ebenfalls beobachtet.

Auffällig war eine deutliche Abnahme der Beschwerdehäufigkeit in Bezug auf Kopfschmerzen. Wurde vor der Operation für insgesamt 19 % der Augen

diese Angabe gemacht, verringerte sich dieser Anteil bei der 5-Jahresuntersuchung auf 0 %.

Zusammenfassend lassen sich die 5-Jahresergebnisse im Vergleich zu den Werten vor dem Eingriff in Abbildung 17 darstellen.

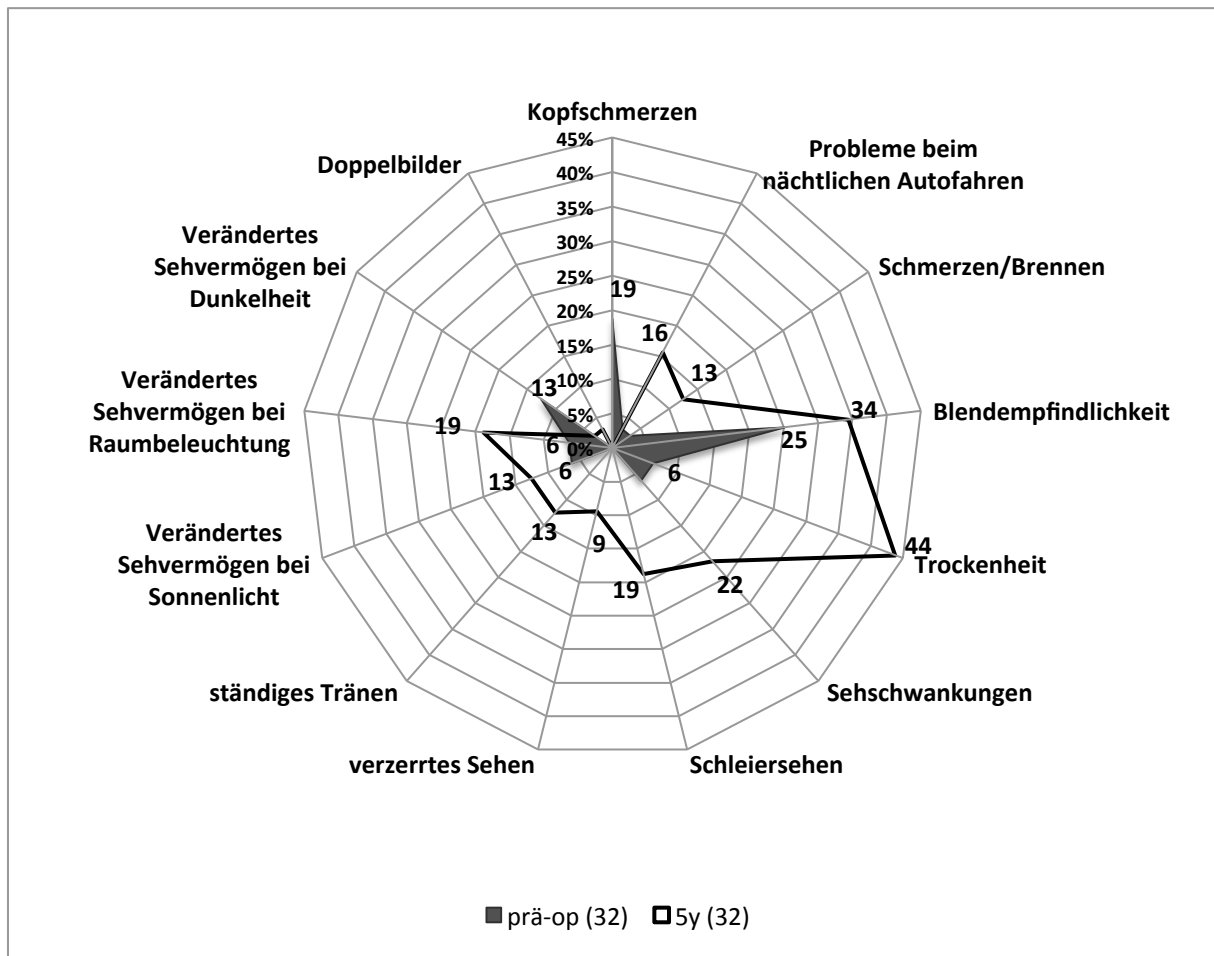


Abbildung 17: Prozent der Augen mit dem genannten Symptom im Vergleich von präoperativ zur 5-Jahresuntersuchung (Anzahl der Augen)

Eine mindestens mit 90 % gewertete Zufriedenheit mit der Operation nach fünf Jahren wurde für 30 Augen (94 %) erklärt. Abschließend wären 97 % der Patienten bereit, sich erneut dem Eingriff zu unterziehen.

6 Diskussion

6.1 Patienten

Wie bereits ausgeführt, erklärten sich fünf Jahre nach erfolgreichem refraktiv-chirurgischen Eingriff 22 Probanden (41 Augen) bereit, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen. Es handelt sich hierbei um 38 % der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen und operierten 108 Augen von 56 Probanden. Um zu überprüfen, ob die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse (Kohorte 2) für den Langzeitverlauf der Gesamtkohorte (Kohorte 1) repräsentativ sind, wurden die Ausgangswerte und die Untersuchungsergebnisse der 6-Monatskontrolle (Blum et al. 2010a) dieser beiden Untersuchungsgruppen miteinander verglichen. Das mittlere sphärische Äquivalent (SEQ) lag präoperativ in beiden Untersuchungsgruppen auf einem gleichen Niveau (Kohorte 1 = $-4,59 \pm 1,30$ D; Kohorte 2 = $-4,56 \pm 0,89$ D).

Sechs Monate postoperativ sank das SEQ erwartungsgemäß in beiden Gruppen. Dabei zeigte sich in der Gesamtkohorte ein geringfügig niedrigeres SEQ von $-0,19 \pm 0,47$ D im Vergleich zur Kohorte 2 mit $-0,29 \pm 0,45$ D. Zu diesem Zeitpunkt lasen 97 % der Kohorte 1 versus 100 % der Kohorte 2 unkorrigiert in der Ferne (UDVA) 0,30 logMAR oder besser.

Betrachtet man den Zeilenverlust beim korrigierten Fernvisus (CDVA), lassen sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Hatten in der Kohorte 1 nach sechs Monaten 8 % der Augen eine oder zwei Zeilen im Vergleich zum präoperativen Befund verloren, lag dieser Wert in Kohorte 2 bei 10 %. Unverändert geblieben waren bzw. einen

Zeilengewinn von ein bis zwei Zeilen verzeichnet, hatten in Kohorte 1 92 % und in Kohorte 2 90 %.

Zusammenfassend kann durch diese Ergebnisse die Repräsentativität des Untersuchungskollektives fünf Jahre nach erfolgter Operation für die Gesamtkohorte angenommen werden.

6.2 Sicherheit

Der Wunsch nach einer Verbesserung der Lebensqualität ganz allgemein steht für Menschen, die sich einer refraktiv-chirurgischen Operation unterziehen möchten, meist ganz oben auf der Liste möglicher Beweggründe. Aus einer Studie von Chen et al. aus dem Jahr 2007, in der Emmetrope, Brillen- bzw. Kontaktlinsenträger und Menschen nach refraktiver Chirurgie befragt wurden, ergab sich, daß Brillen- bzw. Kontaktlinsenträger generell eine geringere Lebensqualität angeben und diese postoperativ auf das Niveau von Emmetropen ansteigt. Im Speziellen werden zum Beispiel der Wunsch nach einer Sehverbesserung ohne Hilfsmittel und die Unverträglichkeit von Brillengläsern bzw. Kontaktlinsen angegeben (Khan-Lim et al. 2002). Andere wiederum haben die Erfüllung beruflicher Mindestanforderungen an das Sehvermögen als Ziel vor Augen (Akhaury et al. 2004). Folglich ist die Sicherheit einer Methode bei der Operation am morphologisch gesunden Auge des meist jungen Patienten von herausragender Bedeutung – insbesondere auch auf lange Sicht.

Die Femtosekundenlaser-Technologie hält seit Ende der 1990-er Jahre zunehmend Einzug in die refraktive Chirurgie der Hornhaut. Lubatschowski et al. veröffentlichten im Jahr 2000 die Ergebnisse ihrer Studie an der Hornhaut

von enukleierten Schweinebulbi, in der die Umgebungseffekte nach Applikation intrastromaler Femtosekundenlaserherde untersucht wurden. Hierbei wurden thermische und mechanische Effekte lediglich bis ein Mikrometer im umgebenden Gewebe festgestellt, vergleichbar mit den Effekten eines Excimerlasers.

Wurde der Femtosekundenlaser zunächst nur für das Schneiden des Hornhautflaps verwendet, um anschließend mit einem Excimerlaser den eigentlichen refraktiv wirksamen Hornhautabtrag durchzuführen, ist es inzwischen möglich, die gesamte Operation der Hornhaut mit diesem Laser durchzuführen. Die Vorteile des Femtosekundenlasers als Ersatz für ein mechanisches Mikrokeratom sind in zahlreichen Studien bewiesen und allgemein akzeptiert. Im Vordergrund steht hier die präziser vorhersagbare Dicke des Hornhautflaps und damit auch des Reststromas, das als ein wichtiger protektiver Faktor der Entwicklung einer Keratektasie entgegenwirkt (Binder 2006). Kezirian und Stonecipher veröffentlichten 2004 die Ergebnisse einer Vergleichsstudie zwischen einem Femtosekundenlaserkeratom (IntraLase Corp.) und zweier verschiedener mechanischer Keratome (Bausch & Lomb, Inc. und Moria, Inc.), die einen signifikanten Anstieg des induzierten Astigmatismus in beiden Gruppen mit mechanischem Keratom konstatierten. Zudem scheinen mechanische Keratome eine erhöhte Inzidenz von Aberrationen höherer Ordnung zu bewirken, welche den Nutzen wellenfrontgesteuerter Systeme für die Refraktivchirurgie fraglich macht (Tran et al. 2005, Durrie et Kezirian 2005). Ein weiterer sicherheitsrelevanter Faktor ist die geringere Rate an Komplikationen, wie zum Beispiel dezentrierte oder unregelmäßige Flaps, Löcher und Epitheldefekte bei Verwendung eines Femtosekundenlasers zur Flapanlage (Binder 2004).

Die plane zentrale Flaparchitektur und die Steilstellung der Flapperipherie bedingen, gepaart mit einem glatteren Stromabett (Kunert et al. 2011) eine bessere Flapadhäsion und somit eine verbesserte Hornhautstabilität. Die früher postulierte erhöhte postoperative Entzündungsreaktion nach einer sogenannten Femto-LASIK, z.B. in einer Veröffentlichung von Netto et al. 2007, ist entscheidend von dem verwendeten Femtosekundenlaser abhängig. Während in der dort vorgestellten Studie Lasersysteme mit Repetitionsraten von 15 kHz, 30 kHz und 60 kHz zum Einsatz kamen, die relativ hohe Energiewerte einsetzten, existieren heutzutage Laser mit deutlich höheren Frequenzen (z.B. 500 kHz), die mit wesentlich geringeren Energien und somit gewebeschonender arbeiten. Mayer et al. konnten 2013 in einer Vergleichsstudie zwischen einem mechanischen Mikrokeratom und einem 200 kHz Femtosekundenlaser, wie er auch in der hier vorgestellten Studie verwendet wurde, keine wesentlichen Unterschiede mehr in Bezug auf die Entzündungsreaktion feststellen. Santhiago und Wilson beschrieben diesen Effekt in Ihrem 2012 veröffentlichten Übersichtsartikel auch für ein 60 kHz-IntraLase-Modell. Dem Verfahren ReLEx®flex wurde von Riau et al. 2011 bescheinigt, daß die postoperative Entzündungsaktivität bei den neueren, höherfrequenten Modellen, hier ein Femtosekundenlaser mit einer Repetitionsrate von 500 kHz, geringer als nach Femto-LASIK ausfällt. Nach einer Studie von Gertnere et al. aus dem Jahr 2013 ist das ReLEx®flex-Verfahren der wellenfrontoptimierten Femto-LASIK in Bezug auf das refraktive Ergebnis gleichwertig und gleichzeitig bei geringerer Induktion von Aberrationen höherer Ordnung und besserem Kontrastsehen überlegen.

Über mögliche Komplikationen, die spezifisch mit der Verwendung eines Femtosekundenlasers in Zusammenhang stehen, bestehen lediglich Einzelfalldarstellungen, die zum Beispiel über die Entwicklung einer transienten Lichtempfindlichkeit (TLSS), die durch eine Entzündungsreaktion des Interface

begünstigt wird (Muñoz et al. 2006), und über Falten und Striae im Flap (Biser et al. 2003) berichten. Bei den von uns nachuntersuchten Studienteilnehmern konnten keine Komplikationen dieser oder anderer Art festgestellt werden.

Neben den bislang ausgeführten Sicherheitsaspekten, ist die optimierte Visusfunktion das Ziel eines jeden refraktiv-chirurgischen Eingriffes. Hier hat sich ein Verlust oder Gewinn von Visusstufen an CDVA als vergleichbares Maß für die Sicherheit eines Verfahrens durchgesetzt.

Wie bereits dargestellt, erreichten alle Augen fünf Jahre nach erfolgreichem Eingriff eine korrigierte Sehschärfe in der Ferne von 0,00 logMAR oder besser. Der mittlere CDVA lag zu diesem Zeitpunkt bei $-0,11 \pm 0,06$ logMAR. Waren es bei der 1-Monatskontrolle noch acht Augen, die eine Zeile an CDVA im Vergleich zum präoperativen Wert verloren hatten, sank diese Anzahl bei der 5-Jahreskontrolle auf lediglich ein Auge. Im Umkehrschluß kann man sagen, daß 98 % der Augen postoperativ einen gleichen oder besseren CDVA hatten als vor der Operation. Einen Anstieg um eine oder zwei Zeilen an CDVA konnten nach fünf Jahren 31 Augen (76 %) verzeichnen. Zalentein et al. veröffentlichten 2009 Studiendaten von Patienten sieben Jahre nach konventioneller LASIK, bei denen lediglich 89 % einen Visus von 0,00 logMAR oder besser erreichten, obwohl es zur 2-Jahreskontrolle noch 100 % gewesen waren. Da gleichzeitig das mittlere sphärische Äquivalent in dieser Studie von -0,57 D nach zwei Jahren auf -1,38 D nach 7-8 Jahren abgefallen war, scheint die Regression, bei Abwesenheit anderer Komplikationen, das Hauptproblem zu sein. In einer anderen Studie hatten lediglich 51 % der operierten Augen fünf Jahre nach konventioneller LASIK den gleichen oder besseren CDVA als präoperativ und kein Auge mehr als eine Zeile verloren (O'Doherty et al. 2006). Berücksichtigt man, daß in der Studie von O'Doherty et al. auch

Patienten mit einer hohen Myopie eingeschlossen wurden, was mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden ist, sprechen die Daten für ein der konventionellen LASIK gegenüber gleichwertiges Sicherheitsniveau der ReLEx®flex-Methode.

6.3 Effizienz

Die Effizienz eines neuen refraktiv-chirurgischen Verfahrens läßt sich mit dem postoperativ erzielten unkorrigierten Fernvisus darstellen. Die mittlere UDVA lag fünf Jahre postoperativ bei $0,00 \pm 0,11$ logMAR. Dieses Niveau oder besser erreichten 80 % der operierten Augen. Lediglich ein Auge las 0,40 logMAR und damit schlechter als 0,30 logMAR. Dieses Auge war mit einer Differenz zum Ziel-SEQ von 0,50 D etwas unterkorrigiert. O'Doherty et al. veröffentlichten 2006 ihre 5-Jahresdaten nach LASIK, in denen 57 % der Augen unkorrigiert auf dem Niveau von 0,00 logMAR lasen. Deutlich besser waren die Ergebnisse einer weiteren groß angelegten Studie von Kato et al. aus dem Jahr 2007, in der 779 Augen fünf Jahre nach konventioneller LASIK evaluiert wurden. Hier erreichten 85 % einen unkorrigierten Visus von 0,00 logMAR (Kato et al. 2007). Auf einem ähnlichen Niveau bewegen sich die Daten von Zalentein et al. von 2009. Dort lasen sieben Jahre nach konventioneller LASIK 89 % 0,00 logMAR oder besser. Bei Alió et al. waren es im Jahr 2008 78 % der Augen, die 10 Jahre nach konventioneller LASIK ein UDVA von 0,30 logMAR erreichten.

Mit den hier vorgestellten Daten fünf Jahre nach ReLEx®flex liegt dieses Verfahren im Bereich der verfügbaren Langzeitdaten nach LASIK. Bei der Bewertung ist zu beachten, daß es sich hierbei um die ersten Operationen nach dieser neuen Methode handelt, wohingegen die LASIK zu diesem

Zeitpunkt bereits weltweit etabliert war und Normogramme für die gezielte Behandlung zur Verfügung standen. Außerdem wurde aus Sicherheitsgründen bei der überwiegenden Zahl der Patienten ein postoperatives SEQ im leicht myopen Bereich gewählt, welches sich zusätzlich auf den unkorrigierten Fernvisus auswirkt.

6.4 Vorhersagbarkeit

Ziel eines neuen Verfahrens zur refraktiven Korrektur ist die möglichst akkurate Vorhersage des postoperativen sphärischen Äquivalents. In der Regel ist eine Emmetropie das Ziel einer jeden refraktiven Korrektur im prä-presbyopen Alter. In der heutigen Zeit ist ReLEx®flex ein weltweit verbreitetes und inzwischen durch die langjährige Erfahrung verfeinertes und zur flaplosen Variante ReLEx®smile weiterentwickeltes Verfahren. Da es sich zum damaligen Zeitpunkt aber um die ersten Operationen an gesunden Augen in größerer Zahl handelte, wurde für die überwiegende Zahl der Patienten, wie bereits erwähnt, eine Refraktion im leicht myopen Bereich angestrebt, um dem Abweichen in eine Hyperopie vorzubeugen. Lediglich bei drei Augen wurde eine Emmetropie angestrebt. Daraus ergibt sich fünf Jahre postoperativ eine Differenz von $0,17 \pm 0,44$ D zum angestrebten mittleren sphärischen Äquivalent von $-0,52 \pm 0,23$ D. Anschaulicher lassen sich diese Ergebnisse in der Literatur gängigen Angabe der Abweichung vom Ziel-SEQ mit den Bereichen $\pm 0,50$ D und $\pm 1,00$ D darstellen. Wie in Kapitel 4.3 ausgeführt, wick nach fünf Jahren kein Auge mehr als 1,00 D vom Ziel-SEQ ab und 73 % der Augen lagen innerhalb von $\pm 0,50$ D. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit den verfügbaren Langzeitdaten mit einem Beobachtungszeitraum zwischen zwei und zehn Jahren nach konventioneller LASIK, schwanken die Prozentangaben der Augen innerhalb von $\pm 1,00$ D zwischen 50 % bis über

90 % (Alió et al. 2008 (73 %, 10 Jahre), Yang et al. 2002 (93 %, 2 Jahre), O'Doherty et al. 2006 (83 %, 5 Jahre), Zalentein et al. 2009 (42 %, 7 Jahre)). Damit übertreffen die in dieser Arbeit gewonnenen Daten fünf Jahre nach ReLEx®flex die verfügbaren Ergebnisse der weit verbreiteten konventionellen LASIK. Eine aktuellere Veröffentlichung von Vestergaard et al. aus dem Jahr 2014 bescheinigt dem ReLEx®flex-Verfahren mit einem Anteil von 88 % der operierten Augen innerhalb von $\pm 0,50$ D nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten einen günstigeren Vorhersagewert, der in unserem Kollektiv bei der 6-Monatskontrolle 78 % betrug. Zurückzuführen ist dieser Unterschied hauptsächlich auf die Verfeinerung der Operationsparameter mit den inzwischen verfügbaren Erfahrungswerten und die Weiterentwicklung des höherfrequenten Femtosekundenlaser mit einer Frequenz von 500 kHz, der nachweislich zu einem geringeren Gewebeschaden und einer geringeren Entzündung führt (Riau et al. 2011).

Unter der Annahme eines linearen Zusammenhanges, läßt sich die Korrelation zwischen der Abweichung des erreichten sphärischen Äquivalents und dem erstrebten graphisch mit einer Regressionsgerade darstellen. Hierbei wird verdeutlicht, daß insbesondere im niedrigeren Myopiebereich eine Tendenz zur Überkorrektur besteht. Ein Grund hierfür liegt in der Problematik, daß bei niedrigeren Korrekturen der Lentikel entsprechend dünn-schichtig angelegt werden muß und hierbei die Gefahr besteht, daß durch Gewebeverschiebungen im Rahmen der Photodisruption die Präzision beeinträchtigt ist. Dieses Erkenntnis spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der Kommission Refraktive Chirurgie (KRC) wider, die eine Anwendung der Femtosekunden-Lentikel-Extraktion erst ab einer Myopie von -3 D empfiehlt.

6.5 Stabilität

Ein weiteres Kriterium für die Qualität eines refraktiv-chirurgischen Verfahrens ist die Langzeitstabilität. Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Kollektiv zeigte das mittlere sphärische Äquivalent eine sehr gute Stabilität und wich im Vergleich zu dem einen Monat postoperativ ermittelten Wert um lediglich $-0,07$ D über den Zeitraum von fünf Jahren ab. Diese Myopisierung ist ein bekanntes Phänomen in der refraktiven Chirurgie und ihre Verhinderung ist Teil intensiver Forschung. 2006 veröffentlichten O'Doherty et al. Daten einer Studie, in der Patienten fünf Jahre nach erfolgter konventioneller LASIK untersucht wurden. Das präoperative sphärische Äquivalent lag in der Untersuchungspopulation mit $-4,85 \pm 2,35$ D auf einem ähnlichen Niveau, wie bei den in dieser Arbeit vorgestellten Probanden ($-4,56 \pm 0,89$ D). Über den Gesamtzeitraum von fünf Jahren lag über alle Patienten hinweg die Regression mit durchschnittlich $-0,5$ D deutlich höher als bei den Patienten nach ReLEx®flex. Nach Aufteilung der Patienten in drei Gruppen mit milder ($0 - -3$ D), mittelgradiger (-3 bis -6 D) und hoher (> -6 D) Myopie konnte nachgewiesen werden, daß die Regression in der Gruppe mit hoher Myopie mit $-1,06$ D am stärksten ausgeprägt war und auch über den gesamten Zeitraum von fünf Jahren zunahm, wohingegen bei den Patienten mit milder Myopie bereits nach einem Jahr postoperativ eine Stabilisierung eintrat. Diese Ergebnisse werden auch von Langzeitbeobachtungen von Alió et al. aus dem Jahr 2008 gestützt. Die Arbeitsgruppe fand eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der erforderlichen Korrektur und der Regressionsrate. In dieser Studie an Patienten mit einem sphärischen Äquivalent bis -10 D fand der Hauptanteil der myopen Regression in den ersten zwei bis fünf Jahren statt, um in den folgenden Jahren nur noch in geringem Maße in Erscheinung zu treten. Überträgt man diese Tatsache auf die Ergebnisse dieser Arbeit scheint der von uns gewählte

Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren bei Patienten mit einer mittelgradigen Myopie mehr als ausreichend.

6.6 Patientenzufriedenheit

Insgesamt betrachtet, wurde bei der 5-Jahreskontrolle eine 90-prozentige Zufriedenheit mit dem erzielten Ergebnis für rund 94 % der Augen angegeben und die Frage danach, ob sie sich erneut diesem Eingriff unterziehen würden, zu 97 % von den Probanden bejaht. Der Anteil an zufriedenen Patienten nach einer konventionellen LASIK liegt auf einem ähnlich hohen Niveau (Solomon et al. 2009). Lediglich ein Patient hat zu diesem letzten Punkt keine Angabe gemacht, und es kann nur spekuliert werden, welche Gründe zu dieser fehlenden Aussage geführt haben. Allerdings sei angemerkt, daß dieser Patient im Fragebogen lediglich Trockenheit und Schleiersehen in milder Ausprägung beklagt und seine Zufriedenheit mit dem erreichten Ergebnis dennoch mit 90 % angegeben hat. Je ein Patient hat seine Zufriedenheit für jeweils ein linkes Auge mit 70 bzw. 80 Prozent bewertet. Die schlechtere Bewertung wurde von einem Patienten angegeben, dessen erzieltes sphärisches Äquivalent nach fünf Jahren mit -1,13 D zwar lediglich um -0,50 D vom Ziel-SEQ abweicht, aber dennoch im deutlich myopen Bereich liegt, wohingegen das Partnerauge mit einem SEQ von 0,13 D wie geplant nahezu emmetrop geworden ist. Der unkorrigierte Visus für das rechte Auge wurde folglich auch mit 0,00 logMAR als sehr gut und für das linke lediglich mit 0,50 logMAR angegeben. Dieser Seitenunterschied äußert sich auch in der Angabe, die für das linke Auge ein Schleiersehen moderaten Ausmaßes konstatiert, das am rechten Auge lediglich als mild empfunden wird. Der andere Patient, der seine Zufriedenheit für das linke Auge mit 80 % bewertet hat, gibt fünf Jahre postoperativ mittelgradige Probleme mit der subjektiven

Trockenheit an. Immerhin für fast die Hälfte der Augen (43 %) der untersuchten Probanden wurde nach fünf Jahren ein Gefühl der milden bis mittelgradigen Trockenheit angegeben, ohne daß regelmäßig Tränenersatzmittel angewendet werden oder eine andere Therapie notwendig ist. Präoperativ lag dieser Anteil lediglich bei zwei Augen, rund sechs Prozent.

Die Entwicklung eines „trockenen Auges“ ist ein bekanntes Risiko nach einem refraktiv-chirurgischen Eingriff. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Erforschung der Ursachen und der Möglichkeit einer Prävention bzw. der Therapie. So häufig das Auftreten einer empfundenen Trockenheit unmittelbar nach der Operation auch ist, in manchen Studien wird es mit über 90 % beziffert (Yu et al. 2000), so selten entsteht daraus eine dauerhafte Beeinträchtigung, die neben Schmerzen auch eine deutliche Sehverschlechterung hervorrufen kann. Die Prognose ist allgemein sehr gut und meist innerhalb von sechs Monaten selbst limitierend. Selten können die Beschwerden aber auch über Jahre persistieren und in eine chronische Erkrankung übergehen. Ein wichtiger Risikofaktor für persistierende postoperative Beschwerden stellt ein vorbestehendes „trockenes Auge“ dar (Ambrosio et al. 2008). Einer gezielten präoperativen Anamnese und Voruntersuchung zur Patientenselektion kommt folglich eine bedeutende Rolle in der Prävention zu.

Die Pathogenese des „trockenen Auges“ nach LASIK und anderen refraktiv-chirurgischen Verfahren steht im Fokus intensiver Forschung und ist noch nicht in Gänze verstanden, aber am ehesten als multifaktoriell anzusehen. Diese Ansicht geht auch aus der aktualisierten Definition der „Dry Eye Workshop Study Group“ aus dem Jahr 2007 hervor. In dieser werden, neben der multifaktoriellen Genese einer Störung des Tränenfilms und der Augenoberfläche, die mit einer physisch-psychischen und visuellen

Beeinträchtigung einhergeht und zu einer Tränenfilminstabilität mit möglichem konsekutivem Schaden an der Augenoberfläche führt, auch inflammatorische Prozesse und ein hyperosmolarer Tränenfilm als wichtige Faktoren genannt.

Neben dem Trauma des Epithels einschließlich der Basalmembran beim Anlegen des Flaps und der Penetration der Bowman-Lamelle, spielt die Durchtrennung subbasaler afferenter Nervenfasern eine entscheidende Rolle. Jede einzelne dieser kornealen Strukturen ist Teil des Regelkreislaufes der postoperativen Entzündungsvorgänge des Tränenapparats, die zu einer Instabilität des Tränenfilms führen. Zunächst bewirkt die Verletzung des Hornhautepithels eine Ausschüttung von Zytokinen, u.a. Interleukin (IL)- 1 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), und Chemokinen, die eine Entzündungskaskade in Gang setzen und zu Apoptose, Nekrose, Anschwemmung bzw. Infiltration aktivierter Keratozyten, Fibroblasten und Myofibroblasten zusammen mit Makrophagen und Monozyten in das Hornhautstroma, begünstigt durch die beschädigte Basalmembran, führen. Insbesondere die Myofibroblasten spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von kornealem Haze und der Regression durch Umbauvorgänge im Stroma. (Dupps et Wilson 2006)

Die Durchtrennung subbasal gelegener Nervenfasern an der Hornhautoberfläche kann zu einer erniedrigten Hornhautsensibilität führen, die eine reduzierte Lidschlußrate mit der daraus resultierenden veränderten Verteilung und Zusammensetzung des Tränenfilmes und eine veränderte Tränenproduktion nach sich zieht. Eine weitere Folge ist ein reduzierter Einfluß neurotroper Faktoren auf die Intaktheit des Epithels (Vestergaard et al. 2013). Die Zeitspanne bis zur Regeneration oberflächlicher Hornhautnerven kann abhängig von der gewählten operativen Methode und damit dem Ausmaß der Schädigung Monate bis Jahre dauern.

Morphometrische Tests, die mittels konfokaler Mikroskopie die Regeneration der Hornhautnerven sichtbar und meßbar machen, konnten zeigen, daß z.B. nach konventioneller LASIK, die Nervenfaserdichte erst nach fünf Jahren keine signifikante Reduktion im Vergleich zum präoperativen Wert mehr zeigt (Erie et al. 2005). Die Verwendung eines Femtosekundenlasers zur Flapanlage scheint sich nicht protektiv auf die Hornhautnerven auszuwirken (Yu et al. 2015).

Mit funktionellen Analysen, die sich neben der Hornhautsensibilität, als Marker für die Regeneration oberflächlicher Hornhautnerven, unter anderem auch mit der Tränenfilmaufrißzeit und der Osmolarität der Tränenflüssigkeit beschäftigen, versucht man sich der Ursachenerforschung weiter zu nähern. Deutlich ist zu erkennen, daß mit den derzeitigen Meßmethoden die Hornhautsensitivität bereits relativ rasch die präoperativen Werte wieder erreicht, wohingegen die Nervenfaserdichte und die Tränenfilmaufrißzeit weiterhin reduziert sind. Bei der konventionellen LASIK z.B. hat sich die Hornhautsensibilität bereits nach sechs Monaten wieder erholt (Shoja und Besharati 2007). Auch wenn die postoperative Schädigung der Hornhautsensibilität bei der ReLEx®flex auf einem ähnlichen Niveau wie bei der Femto-LASIK stattfindet, scheint wiederum eine Tendenz zur rascheren Erholung nach ReLEx®flex zu bestehen (Wei et Wang 2013). In der gleichen Studie wurde auch der Vergleich zur Methode ReLEx®smile durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, daß diese flap-freie Variante der ReLEx®flex sowohl weniger subbasale Nervenfasern schädigt, als auch bereits drei Monate postoperativ keinen signifikanten Unterschied zum präoperativ ermittelten Wert aufweist. Diese Aussage wird auch durch eine Studie an Hasen mit einem Beobachtungszeitraum von einem Monat gestützt, in der gezeigt werden konnte, daß die Nervenfaserdichte in allen vier Hornhautquadranten und zentral einen Monat postoperativ bei ReLEx®smile im Gegensatz zur

Femto-LASIK nicht mehr reduziert ist (Mohamed-Noriega et al. 2014). Auch die subjektiv wahrgenommenen Beschwerden und die Tränenfilmstabilität haben nach der flap-freien Variante der ReLEx®smile eine bessere Prognose (Denoyer et al. 2015).

Bemerkenswert an unserer Untersuchung ist die Tatsache, dass nach der ReLEx®flex-Operation die Beschwerden das gleiche Muster, wie nach einer Femto-LASIK aufweisen und innerhalb von sechs Monaten stark nachlassen (Blum et al. 2010a). In der beobachtungsfreien Zeit zwischen dem ersten und fünften Jahr postoperativ nahmen diese jedoch erneut deutlich zu. Dieses betrifft insbesondere Symptome: Trockenheit, Sehschwankungen und Schleiersehen. Wir führen dieses Phänomen auf den langen Nachbeobachtungszeitraum unserer Untersuchung zurück: waren unsere Patienten bei den anfänglichen Kontrollen im Durchschnitt 36 ± 8 Jahre alt, so betrug ihr durchschnittliches Alter nach fünf Jahren 41 ± 8 Jahre. Somit haben wir es scheinbar mit zwei unterschiedlichen Genesen des „trockenen Auges“ zu tun. Nach der Operation war die Sicca-Problematik iatrogen bedingt, wohingegen wir es nach fünf Jahren am ehesten mit dem altersbedingten Sicca-Syndrom zu tun haben. Auch das Schleiersehen ist als die Folge eines instabilen Tränenfilms und/oder nachlassender Akkommodation zu sehen.

Zusammenfassend bescheinigen unsere Langzeitergebnisse dem Verfahren der refraktiven Lentikelextraktion (ReLEx®flex) eine gute Effizienz und Sicherheit gepaart mit einer herausragenden Stabilität und wurden 2014 im Journal of Cataract & Refractive Surgery veröffentlicht (Blum et al. 2014). Wenngleich die ReLEx®smile in Zukunft die ReLEx®flex ersetze, soll letztere als Wegbereiter einer neuen Ära der Excimerlaser-freien laserrefraktiven Chirurgie an der Hornhaut verstanden und gewürdigt werden.

7 Literaturverzeichnis

Anonymous (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 5: 75-92.

Akhaury RK, Verma NP, Kumar R (2004). Patient motivation for laser in situ keratomileusis in the State of Bihar. *J Refract Surg* 20: S727-S729.

Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D et al. (2008). Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol* 145: 46-54.

Ambrosio RJ, Tervo T, Wilson SE (2008). LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 24: 396-407.

Arnold G, Beier HM, Herrmann M et al. (1997). Sehorgan. In: Schiebler TH, Schmidt W et Zilles K (Hrsg.). *Anatomie*. 7. Auflage: Springer Verlag. 685-703.

Barraquer JI (1996). The history and evolution of keratomileusis. *Int Ophthalmol Clin* 36: 1-7.

Baumeister M, Kohnen T (2011). Hornhaut. *Anatomie des Vorderabschnittes*. In: Kohnen T (Hrsg.). *Refraktive Chirurgie*. Springer Verlag. 15-17.

Binder PS (2004). Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg* 30: 26-32.

Binder PS (2006). One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. J Cataract Refract Surg 32: 962-969.

Biser SA, Bloom AH, Donnenfeld ED et al. (2003). Flap folds after femtosecond LASIK. Eye Contact Lens 29: 252-254.

Blum M, Kunert K, Schröder M et al. (2010a). Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248: 1019-1027.

Blum M, Kunert KS, Engelbrecht C, et al. (2010b). Femtosekunden-Lentikel-Extraktion (FLEx) – Ergebnisse nach 12 Monaten bei myopen Astigmatismus. Klin Monbl Augenheilkd 227: 961-965.

Blum M, Flach A, Kunert KS et al. (2014). Five-year results of refractive lenticule extraction. J Cataract Refract Surg 40: 1425-1429.

Bores LD, Myers W, Cowden J (1981). Radial keratotomy: an analysis of the American experience. Ann Ophthalmol 13: 941-948.

Bühren J, Klaproth OK, Kohnen T (2011). Physiologische Optik und optische Qualität. In: Kohnen T (Hrsg.). Refraktive Chirurgie. Springer Verlag. 26-34

Buratto L, Ferrari M, Rama P (1992). Excimer laser intrastromal keratomileusis. Am J Ophthalmol 113: 291-295.

Chen CY, Keefe JE, Garoufalis P et al. (2007). Vision-related quality of life comparison for emmetropes, myopes after refractive surgery, and myopes wearing spectacles or contact lenses. J Refract Surg 23: 752-759.

Denoyer A, Landman E, Trinh L et al. (2015). Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology* 122: 669-676.

Dupps WJJ, Wilson SE (2006). Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 83: 709-720.

Durrie DS, Kezirian GM (2005). Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg* 31: 120-126.

Ehlers N, Hjortdal JO (1992). Excimer laser refractive keratectomy for high myopia. 6-month follow-up of patients treated bilaterally. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70: 578-586.

El-Husseiny M, Tsintarakis T, Eppig T et al. (2013). Intrakorneale Ringsegmente beim Keratokonus. *Ophthalmologe* 110: 823-6, 828.

Erie JC, McLaren JW, Hodge DO et al. (2005). Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol* 140: 1059-1064.

Fyodorov SN et Durnev VV (1979). Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. *Ann Ophthalmol* 11: 1885-1890.

Gertnere J, Solomatin I, Sekundo W (2013). Refractive lenticule extraction (ReLEx flex) and wavefront-optimized Femto-LASIK: comparison of contrast

sensitivity and high-order aberrations at 1 year. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 1437-1442.

Hashemi H, Gholaminejad A, Amanzadeh K et al. 2014. Single-segment and double-segment INTACS for post-LASIK ectasia. *Acta Med Iran* 52: 681-686.

Holladay JT (1997). Proper method for calculation average visual acuity. *J Refract Surg* 13: 388-91.

Ip JM, Saw SM, Rose KA et al. (2008). Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 2903-2910.

Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E (2008). Does the level of physical activity in university students influence development and progression of myopia? - a 2-year prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 1322-1327.

Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO et al. (2007). Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 3524-3532.

Kanski JJ, Bowling B (2012). Erworbene Makulaerkrankungen. In: *Klinische Ophthalmologie*. 7. Auflage. Urban und Fischer Verlag. 607-660.

Kato N, Toda I, Hori-Komai Y et al. (2008). Five-year outcome of LASIK for myopia. *Ophthalmology* 115: 839-844.e2.

Kemp JR, Martinez CE, Lyce SD et al. (1999). Diurnal fluctuations in corneal topography 10 years after radial keratotomy in the Prospective Evaluation of Radial Keratotomy Study. J Cataract Refract Surg 25: 904-910.

Kezirian GM, Stonecipher KG (2004). Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 30: 804-811.

Khan-Lim D, Craig JP, Mcghee CN (2002). Defining the content of patient questionnaires: reasons for seeking laser in situ keratomileusis for myopia. J Cataract Refract Surg 28: 788-794.

Klaproth OK, Jungnickel H, Hohnen T (2011). Grundlagen. Optik. In: Kohnen T (Hrsg.). Refraktive Chirurgie. Springer Verlag. 3-9.

Kohnen T, Klaproth OK (2011). Lamelläre Excimerlaserchirurgie. In: Kohnen T (Hrsg.). Refraktive Chirurgie. Springer Verlag. 137-152.

Kohnen T, Strenger A, Klaproth OK (2008). Basic knowledge of refractive surgery: correction of refractive errors using modern surgical procedures. Dtsch Arztebl Int 105: 163-70; quiz 170.

Krueger RR, Juhasz T, Gualano A et al. (1998). The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 14: 467-469.

Krumeich JH, Swinger CA (1987). Nonfreeze epikeratophakia for the correction of myopia. Am J Ophthalmol 103: 397-403.

Kunert KS, Blum M, Duncker GI et al. (2011). Surface quality of human corneal lenticules after femtosecond laser surgery for myopia comparing different laser parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249: 1417-1424.

Lindstrom RL (1995). Minimally invasive radial keratotomy: mini-RK. *J Cataract Refract Surg* 21: 27-34.

Lubatschowski H (2011). Grundlagen. Technische Prinzipien. In: Kohnen T (Hrsg.). *Refraktive Chirurgie*. Springer Verlag. 84-87.

Lubatschowski H, Maatz G, Heisterkamp A et al. (2000). Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 33-39.

Lundstrom M, Manning S, Barry P et al. (2015). The European registry of quality outcomes for cataract and refractive surgery (EUREQUO): a database study of trends in volumes, surgical techniques and outcomes of refractive surgery. *Eye Vis (Lond)* 2: 8.

Lutz J (2001). Physiologie und Biochemie. In: Augustin AJ (Hrsg.). *Augenheilkunde*. 2. Auflage. Springer Verlag. 1099-1135.

Mayer WJ, Grueterich M, Wolf AH et al. (2013). Corneal cell response after flap creation using a mechanical microkeratome or a 200 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 39: 1088-1092.

McDonald MB, Beuerman R, Falzoni W et al. (1987). Refractive surgery with the excimer laser. *Am J Ophthalmol* 103: 469.

McDonald MB, Kaufman HE, Frantz JM et al. (1989). Excimer laser ablation in a human eye. Case report. Arch Ophthalmol 107: 641-642.

Mrochen M, Dongs A, Korn E (2006). Femtosekundenlaser für die refraktive Hornhautchirurgie: Grundlagen, Wirkungsweise und klinische Anwendungen. Ophthalmologe 103: 1005-1013.

Muñoz G, Albarrán-Diego C, Sakla HF et al. (2006). Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser. Incidence and prevention. J Cataract Refract Surg 32: 2075-2079.

Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA et al. (2005). Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 3074-3080.

Na KS, Chung SH, Kim JK et al. (2012). Comparison of LASIK and surface ablation by using propensity score analysis: a multicenter study in Korea. Invest Ophthalmol Vis Sci 53: 7116-7121.

Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW et al. (2007). Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. J Refract Surg 23: 667-676.

O'Doherty M, O'Keefe M, Kelleher C (2006). Five year follow up of laser in situ keratomileusis for all levels of myopia. Br J Ophthalmol 90: 20-23.

Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O et Georgiadis A (1990). Laser in situ keratomileusis. Lasers Surg Med 10: 463-468.

Ratkay-Traub I, Ferincz IE, Juhasz T et al. (2003). First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. J Refract Surg 19: 94-103.

Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS et al. (2011). Early corneal wound healing and inflammatory responses after refractive lenticule extraction (ReLEx). Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 6213-6221.

Santhiago MR, Wilson SE (2012). Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. Cornea 31: 198-205.

Sato T, Akiyama K, Shibata H (1953) ATO T. A new surgical approach to myopia. Am J Ophthalmol 36: 823-829.

Schmidt-Erfurth U (2001). Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. In: Augustin AJ (Hrsg.). Augenheilkunde. 2. Auflage. Springer Verlag. 323-373.

Seiler T, Seiler TG (2011). Geschichte der refraktiven Chirurgie. In: Kohnen T (Hrsg.). Refraktive Chirurgie. Springer Verlag. 69-80.

Sekundo W (2001). Hornhaut. In: Augustin AJ (Hrsg.). Augenheilkunde. 2. Auflage. Springer Verlag. 225-253.

Sekundo W (2007). Refraktive Chirurgie. In: Augustin AJ (Hrsg.). Augenheilkunde. 3. Auflage. Springer Verlag. 823-846.

Sia RK, Ryan DS, Edwards JD et al. (2014) The U.S. Army Surface Ablation Study: comparison of PRK, MMC-PRK, and LASEK in moderate to high myopia. J Refract Surg 30: 256-264.

Solomon KD, Fernandez De Castro LE, Sandoval HP et al. (2009). LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. Ophthalmology 116: 691-701.

Shoja MR, Besharati MR (2007). Dry eye after LASIK for myopia: Incidence and risk factors. Eur J Ophthalmol 17: 1-6.

Spors F (2008). Hornhauttopographie. In: Dietze H (Hrsg.). Die optometrische Untersuchung. Georg Thieme Verlag. 276-294.

Tran DB, Sarayba MA, Bor Z et al. (2005). Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 31: 97-105.

Trokel SL, Srinivasan R, Braren B (1983). Excimer laser surgery of the cornea. Am J Ophthalmol 96: 710-715.

Vega-Estrada A, Alio JL, Plaza-Puche AB (2015). Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. J Cataract Refract Surg 41: 1145-1152.

Vestergaard AH, Grønbech KT, Grauslund J et al. (2013). Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251(11): 2591-600.

Vestergaard AH, Grauslund J, Ivarsen AR et al. (2014). Efficacy, safety, predictability, contrast sensitivity, and aberrations after femtosecond laser lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 40: 403-411.

Waring GO III (2011). Standardized Graphs and Terms for Refractive Surgery Results. *J Refract Surg* 27(1): 7-9.

Waring GO III, Lynn MJ, McDonnell PJ (1994). Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol* 112: 1298-1308.

Wei S, Wang Y (2013). Comparison of corneal sensitivity between FS-LASIK and femtosecond lenticule extraction (ReLEx flex) or small-incision lenticule extraction (ReLEx smile) for myopic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 1645-1654.

Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P et al. (2015). Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology* 122: 1489-1497.

Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR (1999). Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res* 18: 293-309.

Wolfram C, Hohn R, Kottler U et al. (2014). Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol* 98: 857-861.

Yang Y, Du X, Pan Q et al. (2002). [A long-term observation of laser in situ keratomileusis for myopia]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 38: 151-153.

Young TL (2009). Molecular genetics of human myopia: an update. *Optom Vis Sci* 86: E8-E22.

Yu C, Li Y, Wang Z et al. (2015). [Comparison of corneal nerve regeneration and dry eye condition after conventional LASIK and femtosecond-assisted LASIK]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 51: 188-192.

Yu EY, Leung A, Rao S et al. (2000). Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology* 107: 2131-2135.

Zalentein WN, Tervo TM, Holopainen JM (2009). Seven-year follow-up of LASIK for myopia. *J Refract Surg* 25: 312-318.

Zrenner E et Eysel U (1999). Visuelles System. In: Deetjen P, Speckmann EJ (Hrsg.): *Physiologie*. 3. Auflage. Urban und Fischer Verlag. 82-117.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomischer Aufbau des Auges

(modifiziert nach: http://www.optik-optimal.de/index.php?option=com_content&view=article&id=58&Itemid=55) bei Zugriff am 11.11.2015

Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau der Hornhaut

(modifiziert nach: http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Kliniken/Augenklinik/Augenheilkunde+I/Bild_Archiv/Hornhautsprechstunde/hh_1_425-width-396-height-552-p-10438.jpg) bei Zugriff am 11.11.2015

Abbildung 3: Strahlengang beim myopen Auge, Brennpunkt liegt vor der Netzhaut

(modifiziert nach: <http://www.der-augenoptiker.de/wp-content/uploads/3/0/3030628.jpg>) bei Zugriff am 11.11.2015

Abbildung 4: Regulärer Astigmatismus (modifiziert nach: Zrenner E et Eysel U (1999). Visuelles System. In: Deetjen P, Speckmann EJ (Hrsg.): Physiologie. 3. Auflage. Urban und Fischer Verlag. 82-117.)

Abbildung 5-9: Anlage der tieferen Schnittebene, Anlegen der oberflächlicheren Schnittebene, Aufklappen des präparierten Flaps, Entnahme des Lentikels, Reposition des Flaps. (Bilder aus dem auf der ASCRS 2008 vorgestellten und prämierten Video von Prof. Dr. med. habil. Walter Sekundo, Direktor der

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, genehmigt durch Urheber)

Abbildung 10: CDVA präoperativ und zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Abbildung 11: Mittlerer CDVA präoperativ und zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Abbildung 12: CDVA: Verlust oder Zugewinn an Visusstufen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten nach ReLEx®flex im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten (Anzahl der Augen)

Abbildung 13: UDVA zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Abbildung 14: Abweichung des erreichten SEQ vom Ziel-SEQ zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Abbildung 15: Abweichung der geplanten (Abszisse) und der erreichten Korrektur (Ordinate) vom Ziel-SEQ nach 5 Jahren

Abbildung 16: mittlerer SEQ zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten (Anzahl der Augen)

Abbildung 17: Prozent der Augen mit dem genannten Symptom im Vergleich von präoperativ zur 5-Jahresuntersuchung (Anzahl der Augen)

9 Anhang

Fragebogen

1. Leiden Sie unter einem der folgend aufgelisteten Probleme im behandelten Auge?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn „JA“ bitte kreuzen Sie die Schwere in der folgenden Skala an.

| | 0 kommt nicht vor | 1 mild | 2 moderat | 3 merklich | 4 schwer |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Lichtempfindlichkeit/Blendung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kopfschmerzen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Augenschmerzen/-brennen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Trockenheit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ständiges Tränen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schleiersehen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Verzerrtes Sehen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Doppelbilder | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Sehchwankungen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Verändertes Sehvermögen bei: | | | | | |
| - Sonnenlicht | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Raumbeleuchtung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Dunkelheit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Probleme beim nächtlichen Autofahren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Andere | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| (bitte unten beschreiben) | | | | | |

2. Wie beurteilen Sie die Sehqualität im behandelten Auge seit dem refraktiven Eingriff?

- ☐ keine Verbesserung
- ☐ leichte Verbesserung
- ☐ mäßige Verbesserung
- ☐ merkliche Verbesserung
- ☐ extreme Verbesserung

**3. Wie beurteilen Sie Ihre Sehqualität im behandelten Auge
(0 = sehr unzufrieden ... 100 = sehr zufrieden)?**

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |

4. Würden Sie die Operation wieder durchführen lassen?

- ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unentschlossen

Falls Nein oder Unentschlossen, warum:

Verzeichnis akademischer Lehrer

Mein akademischer Lehrer in Marburg:

Sekundo

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Jena:

Adam, Bauer, Beleites, Benndorf, Biewald, Bischof, Blum, Bosseckert, Claussen, Dawczynski, Eiselt, Elsner, Figulla, Fröber, Halbhuber, Hertel, Höffken, Jirikowski, Kaiser, Kalff, Katemkamp, Klinger, Königsdörffer, Kolb, Kosmehl, Kroegel, Kühne-Heid, Lemke, Linß, Misselwitz, Müller, Nissler, Öhring, Patt, Pfister, Pöhlmann, Raabe, Reichel, Reinhart, Richter, Sauer, Schäfer, Schaible, Scheel, Schiele, Schleußner, Schneider, Schramm, Schubert, Seidel, Smolensky, Stein, Straube, Strauß, Strobel, Till, Uhlemann, Wahlers, Wiederanders, Witte, Zwiener

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. Walter Sekundo für die Bereitstellung des Themas und sein kritisches Auge bei der Ausarbeitung der Dissertation sowie Herrn Prof. Dr. med. habil. Marcus Blum, der zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatte und mir bei den Vorbereitungen für die Publikation zur Seite stand.

Weiterhin bin ich Frau Prof. Dr. med. habil. Kathleen Kunert und Frau Dipl.-Ing. Monique Nennstiel für ihre Unterstützung nicht zuletzt bei der Datengewinnung und Auswertung dankbar. Sie haben durch ihre Erfahrung auf dem Gebiet und gelegentlicher, motivierender Worte die Fertigstellung vorangetrieben.